

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
6 février 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/010146 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

C07D 215/48, 401/04, 241/44, A61K 31/50, C07D  
405/04, 401/06, 401/12 // (C07D 401/04, 215:00, 213:00)  
(C07D 401/04, 257:00, 215:00) (C07D 405/04, 307:00,  
215:00) (C07D 401/06, 215:00, 213:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/02594

(22) Date de dépôt international : 19 juillet 2002 (19.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0109730 20 juillet 2001 (20.07.2001) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
NEURO3D [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100  
Mulhouse (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : SCHMITT,  
Martine [FR/FR]; 19, rue Louis Apffel, F-67000 Stras-  
bourg (FR); KLOTZ, Evelyne [FR/FR]; 12, rue de la  
Bruche, F-67190 Mutzig (FR); MACHER, Jean-Paul  
[FR/FR]; 16, rue de l'Eglise, F-68500 Bergholtz-Zell (FR).  
BOURGUIGNON, Jean-Jacques [FR/FR]; 14, rue de  
Brühly, F-67150 Hipsheim (FR).

(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Becker et Asso-  
ciés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(31) États désignés (national) : AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(34) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv) pour US  
seulement

Publiée :

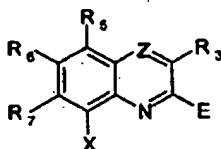
— avec rapport de recherche internationale  
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

WO 03/010146 A1

(54) Title: COMPOSITIONS DERIVED FROM QUINOLINE AND QUINOXALINE, PREPARATION AND USE THEREOF

(54) Titre : COMPOSES DERIVES DE QUINOLINE ET QUINOXALINE, PREPARATION ET UTILISATIONS



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds derived from quinoline and quinoxaline, their preparation and their uses, in particular in therapeutic treatments and vaccines or for developing active compounds. The inventive compounds are of general formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts.

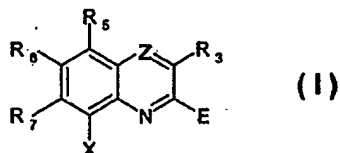
(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés dérivés de quinoléine et de quinoxaline, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine thérapeutique, vaccinal ou pour le développement de composés actifs. Les composés de l'invention répondent généralement à la formule (I), et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

BEST AVAILABLE COPY

## COMPOSES DERIVES DE QUINOLEINE ET QUINOXALINE, PREPARATION ET UTILISATIONS

La présente invention concerne des composés dérivés de quinoléine et de quinoxaline, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine thérapeutique, vaccinal ou pour le développement de composés actifs.

La présente invention concerne notamment l'utilisation des composés de formule générale (I) :



10

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour le traitement de pathologies du système nerveux, les nouveaux dérivés de formule (I), leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Le composé de formule (I) pour lequel E est COOH, Z est C-OH, R5, R4, R6 et R7 sont des atomes d'hydrogène et X est OH (acide xanthurénique) est connu comme métabolite du tryptophane (Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999, 17, 2607). Ce même composé présente une interaction avec le sérum albumine de bovin (Chem. Pharm. Bull., 1980, 28, 10, 2960-2966) et est utile dans le traitement des dermatoses (Farmaco Ed 1981, 36, 7, 557-564).

D'autres composés de formule (I) pour lesquels Z est C-OH, R3 est hydrogène et E est COOH, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ou COOCH<sub>3</sub> sont mentionnés dans DE 2130408 pour le traitement de l'asthme, de l'urticaire et des maladies autoimmunes.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est COOH, Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est hydrogène, méthoxy ou p-chlorophényle, R3, R5 et R7 sont des atomes d'hydrogène, R6 et X sont des atomes de chlore ou bien E est CHO, Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>

25

est hydrogène,  $R_8$  est chloro,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  sont hydrogène sont décrits dans J. Med. Chem., 1972, 15, 490-493 pour le traitement de la malaria.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est COOH ou COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Z est CR<sub>4</sub>,  $R_4$  est OH,  $R_7$  est chloro,  $R_8$  est méthyle,  $R_3$ ,  $R_5$  et  $R_6$  sont hydrogène sont décrits  
5 dans WO94/17042 comme anticonvulsivants et inhibiteurs du site glycine du récepteur NMDA.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est CHO, CH<sub>2</sub>OH ou COOH, Z est CR<sub>4</sub>,  $R_4$  est hydrogène,  $R_3$  et  $R_6$  sont hydrogène,  $R_5$  et  $R_7$  sont chloro et  $R_8$  est benzyloxy sont décrits dans US3682927 comme antiseptiques et antifongiques.

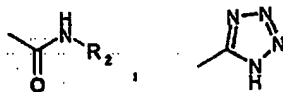
- 10 La présente invention découle de la mise en évidence de propriétés biologiques et thérapeutiques particulièrement avantageuses de composés de formule (I). La présente invention découle notamment de la mise en évidence que des composés modulant l'activité de l'acide xanthurénique peuvent être utilisés pour le traitement de désordres du système nerveux, notamment central. L'invention  
15 découle plus particulièrement de la synthèse, la mise au point et la caractérisation de composés modulant l'activité de l'acide xanthurénique, utilisables pour la modulation de la neurotransmission, notamment dopaminergique. De tels composés sont utilisables notamment pour le traitement de pathologies du système nerveux central telles que des désordres mentaux, neurologiques ou traumatiques.
- 20 Les composés sont tout particulièrement destinés au traitement de l'anxiété, de la dépression, la dépression bipolaire, le syndrome ADH, la fibromyalgie, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, des troubles du sommeil ou de la vigilance, pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de  
25 la schizophrénie, de l'épilepsie, de la dépendance à certaines drogues, notamment opiacées, ou de la douleur. Les composés sont également utilisables pour le traitement de l'obésité.

Dans le contexte de l'invention, le terme « traitement » désigne le traitement préventif, curatif, palliatif, ainsi que la prise en charge des patients (réduction de la souffrance, amélioration de la durée de vie, amélioration de la qualité de vie, ralentissement de la progression de la maladie), etc. Le traitement peut en outre  
 5 être réalisé en combinaison avec d'autres agents ou traitements, notamment adressant les événements tardifs de la pathologie ou d'autres principes actifs.

L'invention réside donc dans l'utilisation de composés de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique  
 10 destinée au traitement de pathologies du système nerveux.

Dans la formule générale (I)

- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un groupement choisi parmi les suivants :



15 -  $\text{R}_1$  représente (i) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou (ii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle;

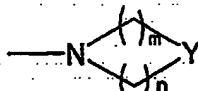
-  $\text{R}_2$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle, (v) un radical hydroxyle;

20 -  $\text{R}_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical hydroxyle, (iv) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (v) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (vi) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle ou (vii) un radical  $(\text{C}_3\text{-C}_{17})$  hétéroaryle;

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $\text{CR}_4$ ;



- $R_4$  représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (c) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle, (d) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (e) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (f) un radical  $OR_8$ , (g) un radical  $NR_9R_9$ , (h) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (i) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcèn-1-yle;
- 5 -  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (v) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (vi) un radical  $NR_9R_9$ , (vii) un radical  $COR_{10}$ , (viii) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcèn-1-yle, (ix) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle, (x) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle, (xi) un radical
- 10 ( $C_3-C_{17}$ )hétéroaryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (xii) un radical cyano ou (xiii) un radical nitro;
- $R_8$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle;
- $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (v) un radical
- 15 acyle, (vi) un radical tert-butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1-C_{12}$ ) alkylsulfonyle;
- $R_9$ , qui peut être identique ou différent de  $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (v) un radical acyle, (vi) un radical tert-
- 20 butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1-C_{12}$ ) alkylsulfonyle;
- $NR_9R_9$  peut représenter également un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

25  $m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

-  $\text{R}_{10}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle ou (iv) un radical  $\text{NHR}_2$ ;

-  $\text{R}_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})\text{hétéroaryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$  ou (vii) un radical  $\text{COR}_{10}$ ;

10

- X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $\text{OR}_8$ , (iii) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryle}$ , (v) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (vi)  $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$  alkyle, (vii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})\text{alcén-1-yle}$ , (viii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})\text{alcyn-1-yle}$ , (ix) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (x) un radical  $\text{COR}_{10}$ , (xi) un radical cyano ou (xii) un radical nitro.

15

Les composés de formule (I) qui contiennent un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques peuvent se présenter sous leurs formes racémiques, énantiomères et diastéréoisomères. Ces formes font également partie de l'invention.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est  $\text{CR}_4$ ,  $\text{R}_4$  est  $\text{OR}_8$  et  $\text{R}_8$  est hydrogène peuvent également se présenter sous forme tautomère. Ces tautomères font partie de l'invention.

20

L'invention réside également dans l'utilisation de composés de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la modulation de l'activité de l'acide xanthurénique.

25

L'invention réside également dans l'utilisation de composés de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la modulation de la neurotransmission dopaminergique.

Comme il sera montré dans les exemples, les composés de l'invention possèdent la capacité d'antagoniser la liaison du XA sur son récepteur, ou, au contraire, de mimer cette liaison (agoniste). En outre, certains composés de l'invention constituent des modulateurs allostériques du XA, c'est-à-dire sont capables  
5 d'améliorer la liaison du XA à ses récepteurs.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques, des composés de formule (I) et des méthodes de traitement utilisant ceux-ci.

L'acide xanthurénique (XA) est de préférence exclu de la présente invention. On préfère utiliser les dérivés de l'acide xanthurénique et en particulier des composés  
10 de formule (I) dans laquelle au moins un des groupes  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  est différent de l'atome d'hydrogène et avantageusement avec X représente un radical hydroxyle et Z représente COH.

Dans le cadre de l'invention, les groupes décrits possèdent préférentiellement la définition suivante :

15 Les radicaux « alcén-1-yle » sont préférentiellement des radicaux hydrocarbonés en chaîne droite ou ramifiée ayant 2 à 12 atomes de carbone et comportant une double-liaison en position -1. Ils comportent préférentiellement de 2 à 6 atomes de carbone. Ces radicaux sont non substitués ou peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi les  
20 radicaux  $OR_8$ , aryle,  $NR_9R_9$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_9$ , ayant les mêmes significations que ci-dessus.

Les radicaux « alcyn-1-yle » sont des radicaux hydrocarbonés en chaîne droite ou ramifiée ayant 2 à 12 atomes de carbone et comportant une triple-liaison en position 1. Ils comportent préférentiellement de 2 à 6 atomes de carbone. Ces  
25 radicaux sont non substitués ou peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi les radicaux  $OR_8$ , aryle,  $NR_9R_9$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_9$ , ayant les mêmes significations que ci-dessus.

- Les radicaux « alkyle » désignent des radicaux hydrocarbonés en chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-décyle, n-dodécyle etc. Les radicaux en C1-C4 sont préférés. Les radicaux alkyle sont non substitués ou peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis de préférence parmi les radicaux aryle,  $OR_8$ ,  $-NR_9R_9$ ,  $CONHR_2$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_9$ , ayant les mêmes significations que ci-dessus. Dans le cas où  $R_4$  représente un radical alkyle substitué, les substituants sont choisis de préférence parmi les radicaux aryle,  $OR_8$ ,  $-NR_9R_9$ ,  $CONHR_2$ ,  $R_9$  et  $R_9$ , ayant les mêmes significations que ci-dessus et  $R_8$  représente (ii) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle ou (iii) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ )aryl( $C_1$ - $C_{12}$ )alkyle.

Les radicaux « alcoxy » correspondent aux radicaux alkyle définis ci-dessus, reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison  $-O-$  (éther). On préfère tout particulièrement les radicaux méthoxy ou benzyloxy.

- Les radicaux « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono- ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les radicaux phényle, naphtyle et bi-phényle. Les radicaux aryle peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi les atomes d'halogène et les radicaux ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle et ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alcoxy, un groupe cyano, un radical  $CONHR_2$  ou  $NR_9R_9$ .

- Les radicaux « acyle » correspondent aux radicaux alkyle ou aryle définis ci-dessus, reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison  $-CO-$  (carbonyle). Autrement dit les radicaux acyle sont des radicaux  $-CO-(C_1-C_{12})$  alkyle ou  $-CO-(C_6-C_{18})$ aryle. On peut citer par exemple les radicaux acétyle et benzoyle.

Les radicaux « arylsulfonyle » et « alkylsulfonyle » sont des radicaux aryle ou aryle reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison  $\text{SO}_2$ . Parmi ces radicaux on peut citer par exemple le radical p-tolylsulfonyle.

5 Les radicaux « hétéroaryle » désignent des radicaux aryle dont 1 à 4 atomes de carbone sont remplacés par des hétéroatomes choisis parmi N, O, S et comportant 1 à 17 atomes de carbone et notamment de 1 à 10 atomes de carbone. Parmi ceux-ci, on peut citer les groupes pyridyle, thiényle, benzothiényle, benzofuryle, pyrimidinyle, pyridazinyl, isoquinoléinyle, thiazolyle, furyle, pyranyle, pyrrolyle, 2H-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, 10 isoxazolyle, indolyle et tétrazolyle. Ceux-ci peuvent être éventuellement substitués par des atomes d'halogène ou des radicaux ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle ou ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alcoxy.

Le terme « arylalkyle » désigne un radical alkyle substitué par un radical aryle. A titre d'exemples de radicaux arylalkyle on peut citer les radicaux benzyle, 15 phénéthyle et phénéthylpropyle.

Le terme « hétéroarylalkyle » désigne un radical alkyle substitué par un radical hétéroaryle. A titre d'exemples de radicaux hétéroarylalkyle on peut citer les radicaux 2-pyridinyléthyl, 3-pyridinyléthyl.

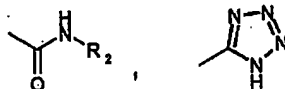
20 Les radicaux « cyclohétéroalkyle » désignent donc des cycles azotés de 4 à 7 atomes de carbones contenant un atome d'azote et dont un atome de carbone peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi O, S,  $\text{SO}_2$  ou  $\text{NR}_{11}$ . Dans le cas où l'hétéroatome est  $\text{NR}_{11}$ , il peut être substitué ou non. A titre d'exemple de radicaux cyclohétéroalkyle, on peut citer les radicaux morpholino, thiomorpholino, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthyl-pipérazin-1-yle, 4-(2- 25 pyrimidine)-pipérazin-1-yle et 4-phényl-pipérazin-1-yle.

Par « halogène », on entend un atome de fluore, de chlore, de brome ou d'iode. Dans le cas où X représente un atome d'halogène, on préfère l'atome de brome.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, on préfère les composés dans lesquels :

- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un groupement choisi parmi les suivants :

5



et/ou

- R<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle; et/ou

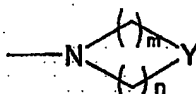
- R<sub>2</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (v) un radical

10 hydroxyle; et/ou

- R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle; et/ou

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub>; et/ou

- R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle, (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (e) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle ou (g) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène, acyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) arylsulfonyl et R<sub>9</sub> représente hydrogène, acyle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



20

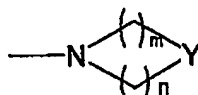
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

et/ou

- 5 -  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (v) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$  dans lequel  $\text{R}_9$  représente hydrogène, et  $\text{R}_9$  représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$  représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



10

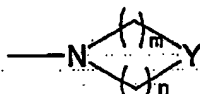
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

- 15 (vi) un radical  $\text{COR}_{10}$  dans lequel  $\text{R}_{10}$  représente hydrogène, (vii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcén-1-yle, (viii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcyn-1-yle, (ix) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (x) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (xi) un radical cyano; et/ou

- 20 - X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $\text{OR}_8$  dans lequel  $\text{R}_8$  est un atome d'hydrogène, un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryle}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryle}$ , (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$  dans lequel  $\text{R}_9$  est hydrogène,  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$  ou acyle ou  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkylsulfonyle et  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{arylsulfonyle}$  et  $\text{R}_9$  représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{arylsulfonyle}$  ou
- 25  $\text{NR}_9\text{R}_9$  qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

- $\text{R}_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})\text{hétéroaryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou (vii) un radical  $\text{COR}_{10}$ ;

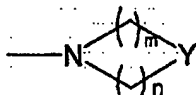
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- Une famille préférée de composés est celle dans laquelle  $\text{R}_1$  est un radical alkyle non substitué ou benzyle, de préférence lorsque E représente un radical  $\text{COOR}_1$ .

Une autre famille préférée est celle dans laquelle E représente un radical  $\text{CONHR}_2$  avec  $\text{R}_2$  est un radical hydroxyle.

- Une autre famille préférée est celle dans laquelle  $\text{R}_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou substitué par amino ou alkylamino, ou (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle.

- Une autre famille préférée est celle dans laquelle Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $\text{CR}_4$  dans lequel  $\text{R}_4$  représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou substitué par phényle ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , avec  $\text{R}_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et  $\text{R}_9$  hydrogène, ou encore par  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



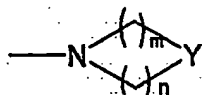
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

- Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,



(c) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou  $NR_9R_9$ , avec  $R_9$  représente tert-butyloxycarbonyle et  $R_9$  hydrogène, ou  $NR_9R_9$  représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



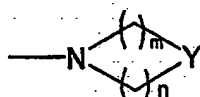
5 avec  $n = 2$  ou  $3$ .

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre.

(d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical

10 OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène ou tosylé et R<sub>9</sub>, hydrogène ou encore un groupe NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

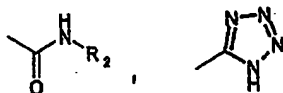
15  $m = 2$  ou 3 et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre.

Encore plus préférée est l'utilisation pour le traitement de pathologies du système

20. nerveux des composés de formule (I) dans laquelle

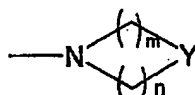
- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un groupement choisi parmi les suivants :



- R<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou benzyle; ou

- R<sub>2</sub> représente un radical hydroxyle; et/ou

- 5 - Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle ou par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub> hydrogène ou encore par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

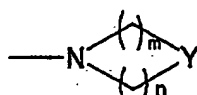


10 avec n = 2 ou 3,

m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

- (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, 15 hydroxyle, benzyloxy ou par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> représente tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub> hydrogène, ou encore par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

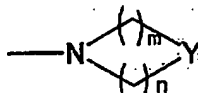


avec n = 2 ou 3,

20 m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

(d) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  représente hydrogène, (f) un radical  $NR_9R_{10}$  dans lequel  $R_9$  représente hydrogène ou tosylé et  $R_{10}$  hydrogène; ou un radical  $NR_9R_{10}$  qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



5

avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

10

-  $R_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par amino, alkylamino, (v) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle;

-  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par hydroxyle, phényle ou  $NR_9R_{10}$  avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et  $R_{10}$  hydrogène, (iv) un radical phényle non substitué ou substitué par halogène, alcoxy, alkyle, (v) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryl( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (vi) un radical  $NR_9R_{10}$  dans lequel  $R_9$  représente hydrogène et  $R_{10}$  hydrogène, (vii) un radical  $COR_{10}$  dans lequel  $R_{10}$  représente hydrogène, (viii) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcène-1-yle non substitué, (ix) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyne-1-yle non substitué ou substitué par phényle,  $NR_9R_{10}$  avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et  $R_{10}$  hydrogène,  $OR_8$  avec  $R_8$  est hydrogène ou tert-butoxycarbonyl, (x) un radical pyridyle;

25 - X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  est hydrogène, ( $C_1-C_6$ ) alkyle ou benzyle, (iii) un radical  $NR_9R_{10}$  dans lequel  $R_9$  est hydrogène, acétyle ou benzoyl et  $R_{10}$  hydrogène, acétyle ou benzoyl, ou (iv) phényle.

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De façon encore plus préférentielle, dans les composés de formule (I) et les sous familles définies ci-dessus, Z est un radical CR<sub>4</sub>.

- 5 Selon une autre variante de l'invention, dans les composés de formule (I) et les sous familles définies ci-dessus, Z représente CR<sub>4</sub> avec R<sub>4</sub> un radical hydroxyle, X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et en particulier au moins un des groupes R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est différent de l'atome d'hydrogène, avantageusement avec R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> ne représentant pas un atome d'halogène.

- 10 Selon encore une autre variante de l'invention, dans les composés de formule (I) et les sous familles définies ci-dessus, Z représente CR<sub>4</sub> avec R<sub>4</sub> un radical hydroxyle, X représente un radical hydroxyle et avantageusement au moins un des groupes R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est différent de l'atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I), on utilise, de préférence, les composés suivants :

- 15 4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- 10 Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-5,7-dichloro-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-formyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- 20 Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 3-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 30 8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 8-Méthoxy-3-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Méthoxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Méthoxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-hydroxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 10 Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 8-Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique
- 20 Acide 8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-diamino-quinoléine-2-carboxylique
- 30 4-Hydroxy-8-benzyloxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 5 méthyle  
 4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 10 4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 15 8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 25 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique  
 30 Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-
- 5 2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-6-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)quinoléine-2- carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2- carboxylique
- 8-Benzyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8 Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylique
- 20 6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy -6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- Acide 4,8 dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 30 8-Méthoxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine



- 8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine  
8-Benzyloxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
8-Hydroxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
(8-Benzyloxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
5 (8-Hydroxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
8-Méthoxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylique  
3-Benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
10 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
15 [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle  
5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-yl]acétique  
Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phénényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle

- 4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5 3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 10 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 15 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4-Benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 4-Benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 5 Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-4-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- 4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- 10 4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- 8-Benzoyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzoyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 8-(Benzoyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle
- [8-(Benzoyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle
- 4,8-Dibenzoyloxy-6-pipéridin-2yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 6-benzoyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-(3'-N-tert-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 30 Acide 3-éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
10 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(3'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-(*N*-pyrolidinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
25 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
 Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
 5 Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
 10 Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 7-bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 15 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 3-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 25 5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 30 6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 6-(3'-N-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- 6-(N-(N-méthyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 6-(N-(N-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(N-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(N-diphénylimine)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 6-(N-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(N-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(N-(N-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- Acide 3-(N-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

- Acide 3-(*N*-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 5 carboxylique  
 Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylate de méthyle  
 Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylique  
 10 Chlorhydrate d'acide 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 15 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 20 Chlorhydrate d'acide 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 25 8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzoyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 7-(Acétylamino)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétylaminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-
- 20 carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-(3-(benzoylamino)prop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 30 8-Nitro-4-oxytriméthannelsulfonyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle



- 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dibenzylloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzylloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Benzylloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzylloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzylloxy-4-(5-benzylloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzylloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dibenzylloxy-7-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 4-(3-Benzylloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzylloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzylloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 8-Benzylloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzylloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzylloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzylloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(Hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 87a  
8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 15 4-Benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 4-Benzyloxy-8-(pyridin-2-ylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

5 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Des composés tout particulièrement préférés sont les composés suivants :

Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique

10 Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique

15 Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique

20 Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 3-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Acide 5,7-dichloro-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique

25 Acide -3,7-dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-7-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate d'acide 4-hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique

- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-  
5 carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(aminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-  
carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
10 Chlorhydrate de l'acide 4,8-Dihydroxy-7-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-  
carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-  
carboxylique  
15 Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-  
carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-  
carboxylique.

20

- Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, 25 pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-  
30 butylamine, etc.

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de pathologies du système nerveux, notamment de désordres mentaux ou neurologiques, particulièrement de l'anxiété, de la dépression, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la schizophrénie, de la dépendance à certaines drogues, notamment des opiacées, de la douleur ou de l'obésité.

L'invention concerne en particulier l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de désordres mentaux ou neurologiques, particulièrement de l'anxiété, de la dépression, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, ou pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la dépendance à certaines drogues, notamment des opiacées.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques, notamment un médicament destiné au traitement de pathologies du système nerveux central, contenant en tant que principe au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables et un véhicule ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également des composés nouveaux de formule (I) en tant que tels. Il s'agit plus particulièrement des composés dans lesquels  $R_1$  est un radical alkyle non substitué ou benzyle ou  $R_2$  est un radical hydroxyle, et de préférence  $R_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par amino, alkylamino, ou (v) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle et/ou Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $CR_4$  dans lequel  $R_4$  représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle ou  $NR_9R_9$ , avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et  $R_9$  hydrogène, (c) un radical ( $C_2-C_{12}$ )

alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , avec  $\text{R}_9$  représente tert-butyloxycarbonyl et  $\text{R}_9$  hydrogène, (d) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical  $\text{OR}_8$  dans lequel  $\text{R}_8$  représente hydrogène, (f) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$  dans lequel  $\text{R}_9$  représente hydrogène ou tosyl et  $\text{R}_9$  hydrogène, de préférence un radical  $\text{CR}_4$  tel que défini ci-dessus.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés de manière systémique, par voie orale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, orale et par inhalation étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode

d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 et 500 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,3 à 100 mg/kg, typiquement entre 3 et 50 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements  
5 chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

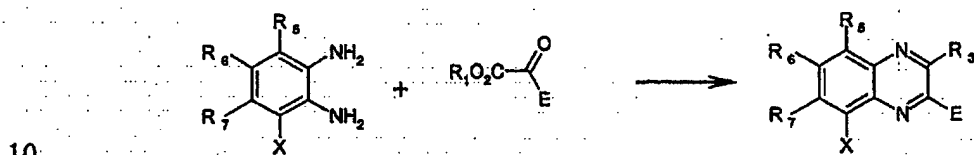
Les composés de l'invention sont particulièrement utiles pour moduler l'activité de XA sur le système nerveux. L'invention découle en effet de la démonstration du rôle du XA comme neurotransmetteur. Les composés de l'invention sont également utilisables pour moduler sélectivement la neurotransmission,  
10 notamment la neurotransmission dopaminergique. Comme illustré dans les exemples, les composés de l'invention peuvent être utilisés soit pour inhiber l'activité du XA, soit pour mimer ou augmenter cette activité. Ainsi, les résultats présentés montrent que des composés de l'invention sont des antagonistes du XA, des agonistes du XA, ou des modulateurs allostériques du XA. Ainsi, le composé  
15 19f possède une activité dix fois plus puissante que le XA.

Par ailleurs, les composés 3x et 22c par exemple sont capables d'augmenter la liaison du XA à son récepteur d'un facteur supérieur à 100. Les composés notamment capables d'augmenter la liaison du XA à son récepteur présentent de préférence une formule (I) dans laquelle Z représente CR<sub>4</sub> avec R<sub>4</sub> un radical  
20 hydroxyle, X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, ou un groupe cyano, et en particulier au moins un des groupes R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est différent de l'atome d'hydrogène, avantageusement avec R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> ne représentant pas un atome d'halogène. Ces composés présentent également la capacité  
25 d'augmenter de manière sélective la dopamine dans le cortex préfrontal (expériences notamment réalisées chez le rat avec des mesures obtenues par microdialyse). Ils peuvent être en particulier utilisés pour augmenter la mémoire et donc traiter des troubles de la mémoire. Ils peuvent ainsi être utilisés pour traiter des pathologies liées à la sénescence ou à la neurodégénérescence ou encore les

psychoses, telles que la schyzophrénie. Enfin, d'autres composés tels le composé 3u inhibe puissamment la liaison du XA sur son site.

Les composés de formule (I) peuvent être obtenus à partir d'intermédiaires du commerce ou éventuellement modifiés en mettant en œuvre une combinaison de  
5 réactions chimiques connues de l'homme de l'art telles que celles décrites ci-dessous pour la fonctionnalisation des produits.

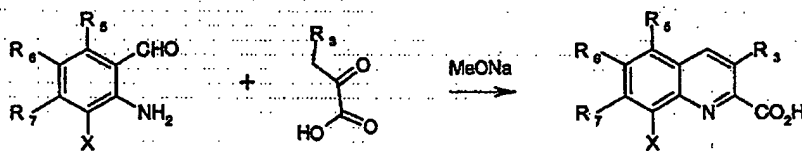
Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un atome d'azote et E est un radical  $\text{COOR}_1$  ou un radical  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et X ont les mêmes significations que dans la formule (I) et E est  $\text{COOR}_1$  et  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$ .

Cette réaction s'effectue généralement selon les conditions décrites dans J. Org. Chem., 1990, 55, 2820-2822. De préférence, on opère au sein d'un solvant inerte  
15 comme le benzène ou le toluène en présence d'acide para-toluène sulfonique à reflux du solvant.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical C- $R_4$ ,  $R_4$  est hydrogène et E est  $\text{COOH}$ , peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

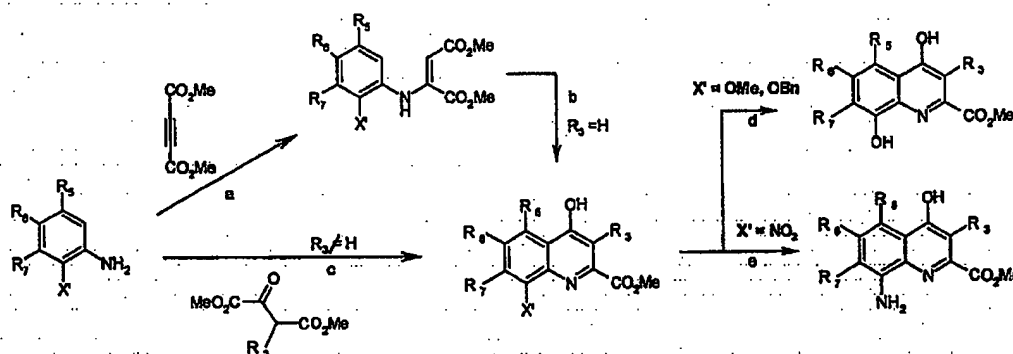


dans ces formules,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et X ont les mêmes significations que dans la formule (I).



Cette réaction s'effectue généralement en milieu basique selon les conditions décrites dans Tetrahedron Lett., 1984, 25, 923-926 ou J. Am. Chem. Soc., 1998, 6, 1218-1222. On opère de préférence, en présence de méthylate de sodium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique comme le méthanol, à une température de 60°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est hydrogène, E est COOR<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> est méthyle peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), X' a les mêmes significations que X et peut aussi représenter un radical nitro, Me représente un radical méthyle et Bn représente un radical benzyle

La réaction a s'effectue selon les conditions décrites dans J. Med. Chem., 1985, 28, 298-302 ou J. Org. Chem. 1966, 31, 3369-3374. De préférence, on opère au sein d'un alcool aliphatique tel que le méthanol, l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les réactions b et c s'effectuent généralement dans du diphenyléther, à une température de 250°C ou dans l'acide polyphosphorique à 100°C.

La déprotection de la fonction hydroxyle (réaction d) s'effectue soit lorsque X' est benzyloxy par hydrogénation catalytique en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle, un alcool aliphatique (méthanol,

- éthanol par exemple) ou l'acide acétique, à température ambiante ou au moyen de  $\text{AlCl}_3$  au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichloroéthane par exemple), en présence de diméthylaniline, à température ambiante ou au reflux dans un mélange acide acétique / acide chlorhydrique 37% et, dans ce cas,
- 5 l'hydrolyse de l'ester se produit simultanément, soit lorsque  $\text{X}'$  est méthoxy en milieu  $\text{H}_3\text{PO}_4$  en présence de KI et, dans ce cas, l'hydrolyse de l'ester se produit simultanément.

- La réduction du nitro (réaction e) est une réduction catalytique au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un
- 10 alcool aliphatique (méthanol par exemple), à la température ambiante. Cependant dans le cas où il y a la présence simultanée d'un halogène sur le noyau quinoléine la réduction du nitro en amino s'effectue selon les conditions décrites dans J.O.C., 1985, 50, 26, 5782-5789 et, de préférence, dans le THF à l'aide de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  à température ambiante ( $18^\circ$  à  $25^\circ\text{C}$  environ) ou à  $60^\circ\text{C}$ .

- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{C-R}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un atome d'halogène et E est un radical  $\text{COOR}_1$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical  $\text{C-R}_4$  et  $\text{R}_4$  est un radical hydroxyle avec un agent d'halogénéation.

- Comme agent d'halogénéation, il est préférable d'utiliser un oxyhalogénure de
- 20 phosphore (oxychlorure de phosphore, oxybromure de phosphore, oxyfluorure de phosphore) selon les conditions décrites dans Chem. Pharm. Bull., 1990, 2919-2925). De préférence, on opère à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

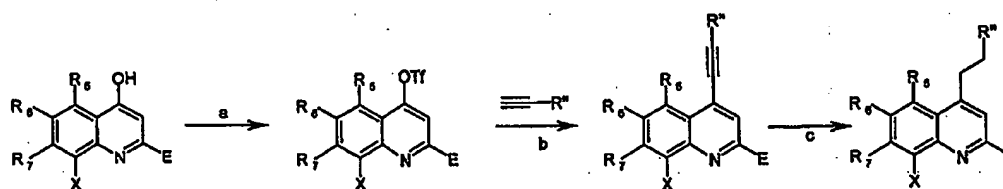
- Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{CR}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un atome d'hydrogène,  $\text{R}_3$  est un atome d'hydrogène et E est un radical  $\text{COOR}_1$  et les autres
- 25 substituants ne sont pas halogène peuvent être préparés par hydrogénation catalytique des composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{C-R}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un atome d'halogène.

Cette hydrogénation s'effectue au moyen d'hydrogène, de préférence, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), à la température ambiante et à pression variable.

- Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle et E est COOR<sub>1</sub> et/ou l'un des substituants R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule R<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub> pour lequel R<sub>4</sub> est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle. De préférence les atomes d'halogène sont des atomes de chlore ou de brome.

Cette réaction s'effectue de préférence en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou le toluène, à une température de 90 à 115°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical alcyn-1-yle, ou (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle et E est COOR<sub>1</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



- dans ces formules R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, X ont les mêmes significations que dans la formule (I), E est COOR<sub>1</sub>, OTf représente un radical triflate, R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aryle ou un radical hétéroaryle.

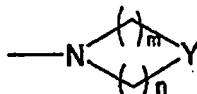
La réaction a s'effectue au moyen d'anhydride triflique, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, en présence de pyridine, à une température allant de 0°C à 25°C.

La réaction b s'effectue généralement en présence d'un halogénure de palladium tel que  $\text{PdCl}_2$ , d'iodure de cuivre, de triphénylphosphine et de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, à une température comprise entre 30 et 60°C.

- 5 La réduction de la réaction c s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel que un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple), l'acide acétique, à la température ambiante.

- Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{CR}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , où  $\text{R}_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ )aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle ou (v) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ ) hétéroaryle et  $\text{R}_9$ , qui peut être identique ou différent de  $\text{R}_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ )aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle ou (v) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ ) hétéroaryle ;

ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$  représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

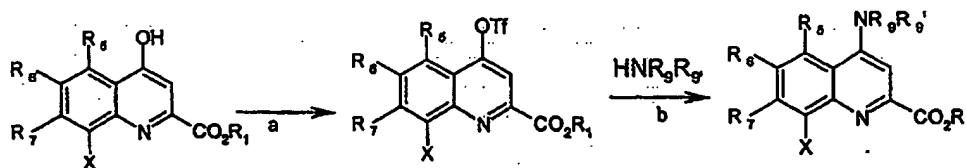


avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$

- 20 et Y représente  $\text{CH}_2$ , O, S,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$   
 -  $\text{R}_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ )aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle, (v) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ ) hétéroaryle, (vi) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ )hétéroaryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle ou (vii) un radical  $\text{COR}_{10}$ ;

- 25 et E est  $\text{COOR}_1$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

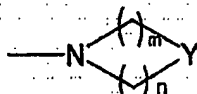


La réaction a s'effectue au moyen d'anhydride triflique, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, en présence de pyridine, à une température allant de 0°C à 25°C.

- 5 La réaction b s'effectue généralement en présence d'un complexe de palladium (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) ou de palladium (II) tel que Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de l'amine HNR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', de carbonate de césium et de BINAP racémique au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, à une température comprise entre 30 et 60°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical OR<sub>8</sub>, et R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et /ou X représente un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' où R<sub>9</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle et R<sub>9</sub>' qui peut être identique ou différent de R<sub>9</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle ;

ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>' représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



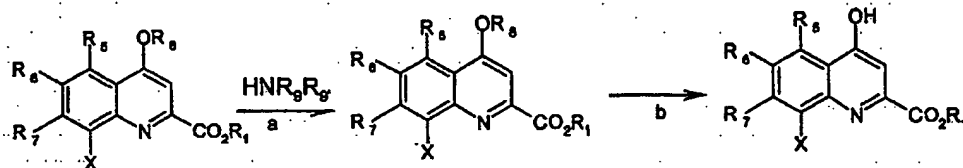
avec n = 2 ou 3,

m = 2 ou 3,

- 20 et Y représente CH<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub>

- R<sub>11</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryle, (vi) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un radical COR<sub>10</sub> ;

et E est COOR<sub>1</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



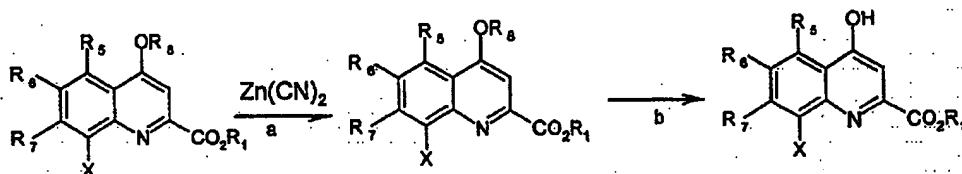
La réaction a s'effectue au moyen d'anhydride triflique, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, en présence de pyridine, à une température allant de 0°C à 25°C.

La réaction b s'effectue généralement en présence d'un complexe de palladium (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) ou de palladium (II) tel que Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de l'amine HNR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, de carbonate de césium et de BINAP racémique au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, à une température comprise entre 30 et 60°C.

La réduction de la réaction c s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel que un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple), l'acide acétique, à la température ambiante.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical OR<sub>8</sub> et R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et/ou X représente un radical cyano ;

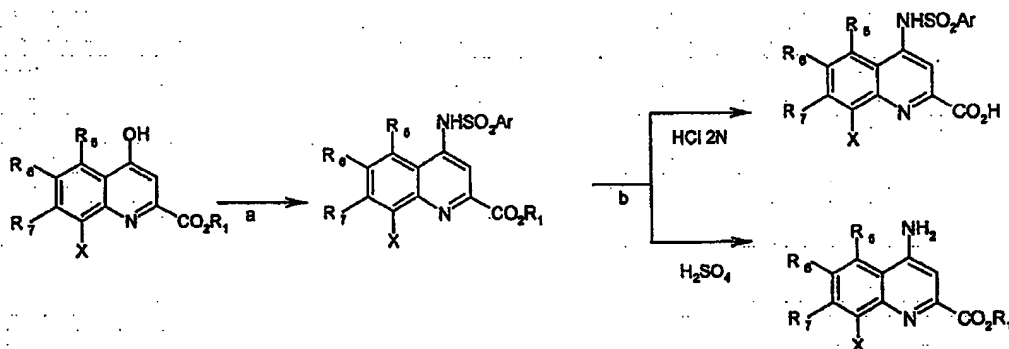
et E est COOR<sub>1</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



La réaction a s'effectue généralement en présence d'un complexe de palladium (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>) en présence de l'amine cyanure de zinc, de poudre de zinc, de carbonate de césium et de DPPF au sein d'un solvant inerte tel que le DMA, à une température de 120°C.

La réduction de la réaction a s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon déactivé, au sein d'un solvant inerte tel que un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple), l'acide acétique, à la température ambiante.

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un radical  $NR_9R_9$ ,  $R_9$  est hydrogène ou arylsulfonyl et  $R_9$ , hydrogène et E est  $COOR_1$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

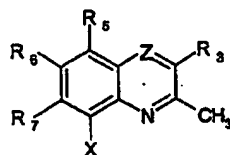


- dans ces formules,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $X$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), E est  $COOR_1$  et  $SO_2Ar$  est arylsulfonyl. La réaction a s'effectue par action de d'un arylsulfonylisocyanate selon la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1990, 33, 3130-3133. De préférence, on opère au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 15 La déprotection b s'effectue au moyen d'acide sulfurique à  $0^\circ C$ . Lorsque la déprotection est effectuée au moyen d'acide chlorhydrique, il y a hydrolyse de l'ester et obtention du composé pour lequel Z est  $C-NR_9R_9$  et  $R_9$  est arylsulfonyl et  $R_9$ , hydrogène et E est  $COOH$ .

- 20 Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical  $CHO$  peuvent être préparés par oxydation d'un composé de formule :

43

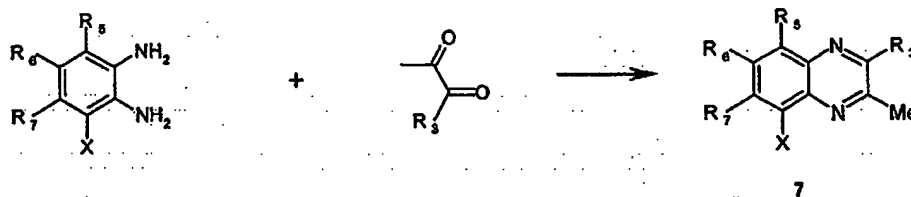


dans laquelle Z, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la formule (I)

- Cette oxydation s'effectue par toute méthode d'oxydation d'un méthyle en aldéhyde connue de l'homme de l'art et permettant de ne pas toucher au reste de la molécule telle que celle décrite dans Tetrahedron, 1996, 52, 4659-4672. De préférence, on utilise du SeO<sub>2</sub> au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, à une température de 80°C.

- Les intermédiaires méthylés peuvent être préparés selon l'un des schémas réactionnels suivants :

A -



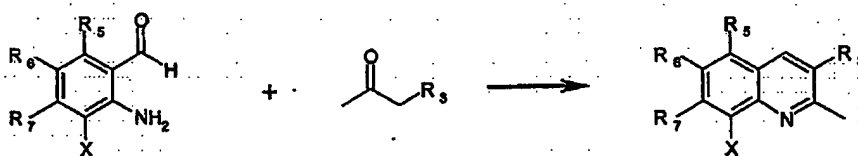
dans ces formule R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Me est méthyle.

- Cette réaction s'effectue selon les conditions décrites dans J. Med. Chem., 1998, 41, 4062-4077 ou J. Chem. Soc. 1946, 56-57. De préférence cette condensation s'effectue dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium à 60°C.

B-

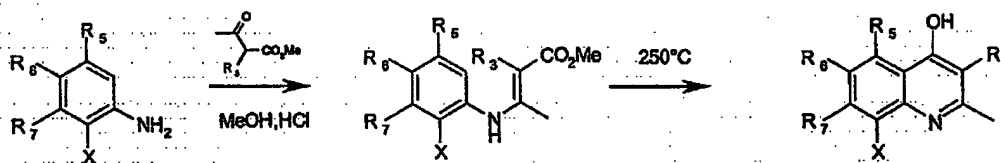


44



- dans ces formules,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $X$  ont les mêmes significations que dans la formule (I). Cette réaction s'effectue selon les conditions décrites dans Org. Prep. Proced. Int, 1991, 386-387. De préférence cette réaction s'effectue dans l'éthanol aqueux en présence d'une base comme KOH ou la pipéridine à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

C -



- dans ces formules,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $X$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue dans les conditions décrites dans J. Chem. Soc, 1951, 1521-1527. De préférence la formation de l'enamine se fait dans le méthanol en présence de HCl. La deuxième étape se fait dans le diphényléther à 250°C.

- Les intermédiaires pour lesquels  $Z$  est  $CR_4$  autre que  $C-H$  et  $C-OH$  sont ensuite obtenus par les procédés décrits dans la présente demande pour la préparation des composés de formule (I).

Les composés de formule (I) pour lesquels  $E$  est un radical  $-CH_2OH$  peuvent être obtenus par réduction d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $E$  est  $CHO$ .

- Cette réduction s'effectue par toute méthode d'oxydation d'un méthyle en aldéhyde connue de l'homme de l'art et permettant de ne pas toucher au reste de la

molécule et, de préférence, au moyen de borohydrure de sodium, au sein d'un solvant inerte tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température variant de 0°C à 25°C

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical COOH peuvent également être préparés par oxydation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical CHO.

Cette oxydation s'effectue selon les conditions décrites dans Tetrahedron, 1996, 52, 4659-4672. De préférence, on opère au moyen de  $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$  en présence d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium, au sein d'un solvant organique inerte tel que le THF, à température ambiante

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical COOH peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) correspondant pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ .

Cette réaction s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant. De préférence, on opère en milieu acide par exemple avec de l'acide chlorhydrique au sein de l'acide acétique ou en milieu alcoolique, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. On peut également opérer en milieu basique par exemple avec du LiOH, au sein d'un solvant inerte tel que l'eau ou le tétrahydrofurane, à température ambiante.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{R}_1$  est alkyle peuvent également être préparés par estérification d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical COOH.

Cette estérification s'effectue par toute méthode d'estérification d'un acide connue de l'homme de l'art. En particulier, on fait réagir un acide aliphatique ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$  en chaîne droite ou ramifiée), en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{R}_1$  est arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  avec un halogénure d'arylalkyle.

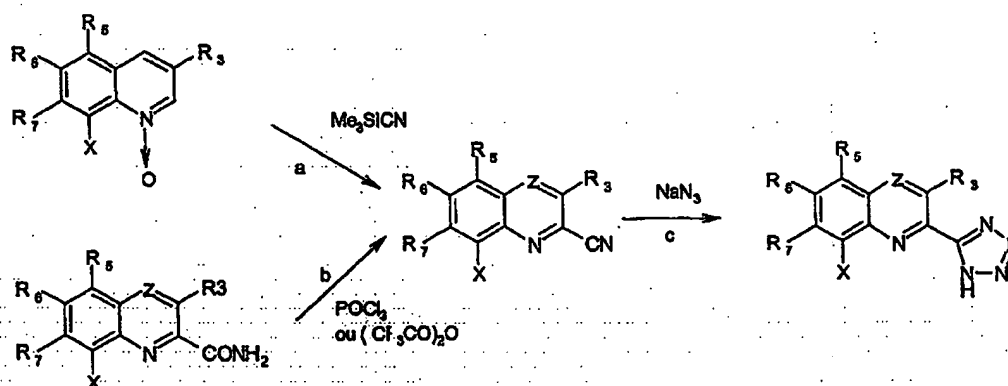
- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence de  $\text{NaH}$ , à la température ambiante.

Les composés de formule (I) pour lesquels E représente un radical  $\text{CO-NHR}_2$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}_1$  et d'une amine  $\text{H}_2\text{NR}_2$  dans laquelle  $\text{R}_2$

- 10 a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte comme le THF en présence de chloroformiate d'isobutyle à des températures variant entre  $0^\circ\text{C}$  et  $25^\circ\text{C}$

- 15 Les composés de formule (I) pour lesquels E représente un radical tétrazolye peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



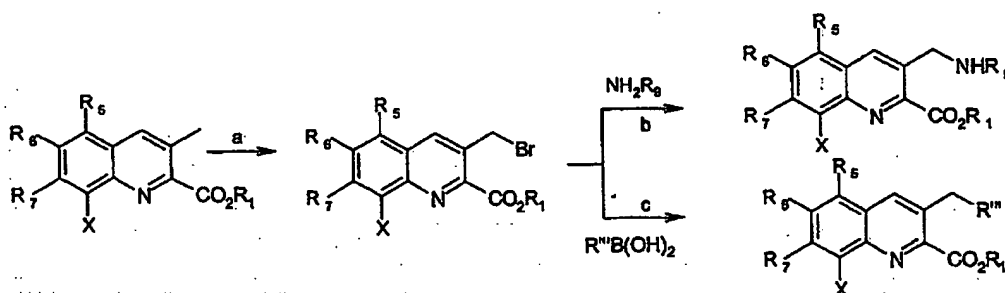
dans ces formules,  $\text{R}_3, \text{R}_5, \text{R}_6, \text{R}_7$  et  $\text{X}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Me est méthyle.

- 20 La réaction a s'effectue selon les conditions décrites dans Synthesis, 1983, 4, 316-319. De préférence, on opère dans l'acétonitrile à reflux du solvant

La déshydratation de l'amide (réaction b) s'effectue au moyen d'oxychlorure de phosphore selon la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1988, 31, 84-91. De préférence la réaction s'effectue dans le DMF à 20°C. Cette déshydratation peut également se faire dans les conditions décrites dans Org. Prep ; proced Int, 1994, 26,4, 429-438 et, de préférence, au sein du dichlorométhane en présence d'anhydride trifluoroacétique et de triéthylamine à température ambiante. La réaction c s'effectue dans le DMF en présence de chlorure d'ammonium à une température allant jusqu'à 120°C (J. Med Chem, 1979,22,7 816-823).

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente un radical tétrazolyte et R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la formule (I), peuvent être préparés par réaction d'azoture de sodium en milieu acide acétique à une température allant jusqu'à 115°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> est un radical arylméthyle ou méthyle substitué par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



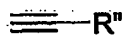
dans ces formules R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub> et X ont les mêmes significations que dans la formule (I), R'' est un radical aryle.

La réaction de bromation a s'effectue selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc, 1998, 120, 1218-1222. De préférence, on utilise la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBH) dans un solvant inerte comme CCl<sub>4</sub> sous reflux du solvant.

La réaction b, dans le cas d'amines aliphatiques, s'effectue selon les conditions décrites dans Indian J. Chem ; Sect B, EN 1984, 23,1 33-39 et, de préférence, au sein d'un solvant comme l'éthanol en présence de  $\text{NEt}_3$  à reflux. Dans le cas d'amines aromatiques, la réaction peut se faire selon les conditions décrites dans J. Chem Soc. Chem. Comm, EN, 1992, 18, 1300-1302 ou J. Med Chem 1991, 2209-2218 et, de préférence, au sein de l'acétonitrile ou le benzène en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ou le DMF, à des températures variant de 50 à 80°C.

La réaction c s'effectue dans les conditions décrites dans Tetrahedron.Lett. 1999, 40, 43, 7599-7603. On opère de préférence, avec du  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  dans un solvant inerte comme la DME en présence de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à reflux du solvant.

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  ou X est un radical alcyn-1-yle  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_2\text{-C}_{12})\text{alcyn-1-yle}$ ,  $(\text{C}_4\text{-C}_{12})\text{hétéroaryl}(\text{C}_2\text{-C}_{12})\text{alcyn-1-yle}$ ,  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})\text{alkyle}(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_2\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ ,  $(\text{C}_4\text{-C}_{12})\text{hétéroaryl}(\text{C}_2\text{-C}_{12})\text{alkyle}$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  ou X est un atome d'halogène et, de préférence un brome, avec un dérivé de formule :



dans laquelle  $\text{R''}$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, , un radical aryle ou un radical hétéroaryle suivie éventuellement d'une réduction.

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'un halogénure de palladium et que  $\text{PdCl}_2$ , d'iodure de cuivre, de triphénylphosphine et de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, à une température comprise entre 30 et 60°C. La réduction s'effectue de préférence, au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple) ou l'acide acétique, à la température ambiante.

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical alkyle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un atome d'halogène et, de préférence, un atome de brome, avec un dérivé  $R'''ZnX''$  pour lequel  $R'''$  est un radical alkyle ou arylalkyle et  $X''$  un brome ou un iode.

Cette réaction s'effectue généralement en présence de  $Pd(PPh_3)_4$ , au sein d'un solvant inerte tel que le THF ou le DMF à une température variant entre 50 et 100°C.

10 Le composé de formule (I) pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est benzyle et  $R_5$  est un atome de brome peut être préparé par bromation directe du composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est benzyle.

15 Cette réaction s'effectue selon les conditions décrites dans J. Chem. Soc, 1971, 3682-3653. De préférence, on opère au moyen du 2,4,4,6-tétabromocyclohexa-2,5-dienone, dans un solvant chloré comme le dichlorométhane à une température allant de -10°C à 25 °C.

20 Le composé de formule (I) pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$  est hydroxyle et  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est méthyle et  $R_3$  est un atome de brome peut être préparé par bromation directe du composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est méthyle.

25 Cette réaction s'effectue de préférence au moyen de N-bromosuccinimide en présence de diisopropylamine, dans un solvant chloré comme le dichlorométhane à une température allant de -10°C à 25 °C ou dans le tétrachlorure de carbone à reflux.

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical (C1)alkyle substitué par  $NR_9R_{10}$ ,  $R_9$  est alkyle, aryle ou arylalkyle et  $R_{10}$  est hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical CHO avec une amine de formule  $HNR_9R_{10}$ ,  $R_9$  est alkyle, aryle ou arylalkyle et  $R_{10}$  est hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle.

Les intermédiaires pour lesquels X est CHO peuvent être obtenus par les procédés mentionnés précédemment.

Cette réaction s'effectue généralement en présence de  $NaBH_4$ , au sein d'un solvant protique comme le méthanol, à une température de  $0^\circ C$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{10}$  pour lequel  $R_9$  est  $COR_{10}$  et  $R_{10}$  est hydrogène ou  $COR_{10}$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{10}$  et  $R_9$  et  $R_{10}$  sont hydrogène avec un dérivé  $R_{10}COCl$  pour lequel  $R_{10}$  a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement en présence de  $NEt_3$  au sein de l'acétonitrile à température ambiante

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{10}$  et  $R_9$  est un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle et  $R_{10}$  est hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{10}$  et  $R_9$  est hydrogène et  $R_{10}$  est hydrogène avec un aldéhyde  $R_9CHO$ ,  $R_9$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle.

Cette réaction s'effectue généralement conditions en présence de  $\text{NaBH}_4$ , au sein d'un solvant inerte comme un alcool aliphatique et de préférence le méthanol, à une température de  $0^\circ\text{C}$ .

- 5 Les composés comportant un radical  $\text{OR}_8$  et  $\text{R}_8$  sont alkyle ou aryle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant comportant un radical  $\text{OR}_8$  et  $\text{R}_8$  sont hydrogène avec un dérivé  $\text{R}_{12}\text{Br}$  pour lequel  $\text{R}_{12}$  est un radical alkyle ou arylalkyle.

Cette réaction s'effectue dans un solvant comme le DMF en utilisant  $\text{NaH}$  comme base à température ambiante.

- 10 Les composés de formule (I) comportant un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , dans lequel  $\text{R}_9$  est hydrogène et  $\text{R}_9$ , hydrogène peuvent être préparés par réduction d'un composé correspondant comportant un radical nitro.

- 15 Cette réaction s'effectue généralement par toute méthode connue de réduction d'un nitro. De préférence, on opère au moyen d'hydrogène, en présence de  $\text{Pd}$  sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), à température ambiante. Cependant dans le cas où il y a la présence simultanée d'un halogène la réduction du nitro en amino s'effectue selon les conditions décrites dans J.O.C., 1985, 50, 26, 5782-5789. On opère généralement dans le THF à l'aide de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  à  $60^\circ\text{C}$ .

- 20 Les intermédiaires comportant un radical nitro peuvent être obtenus par tous les procédés mentionnés précédemment pour la préparation des composés de formule (I) à partir d'intermédiaires nitrés.

- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  ou  $\text{X}$  est un iode peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  ou  $\text{X}$  est un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$  ou  $\text{R}_9$  est hydrogène et  $\text{R}_9$ , hydrogène avec  $\text{KI}$ .



La réaction s'effectue en milieu aqueux en présence d'acide sulfurique, de nitrite de sodium et de KI à une température allant de 0°C à 70°C.

Dans les procédés précédents et les exemples, température ambiante signifie une température comprise entre 15 et 25°C.

- 5 La synthèse de quelques composés de formule (I) peut requérir l'utilisation de groupes protecteurs de certaines fonctions qui pourraient interférer avec la réaction. Ces groupes protecteurs sont choisis parmi les groupes couramment utilisés en synthèse organique. Pour la protection des amines, on peut par exemple utiliser les groupes benzyle, diphenylméthyle, butoxycarbonyl. Pour la
- 10 protection de OH on peut notamment utiliser des groupes benzyle, tert-butyle, trialkylsilyl.

Les composés obtenus par les procédés décrits précédemment sont ensuite séparés et purifiés par les méthodes classiques (évaporation, chromatographie, distillation, etc.).

- 15 Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter. Dans les exemples, les dérivés nitrés sont des intermédiaires. La figure 1 illustre l'activité de composés de l'invention.

#### EXEMPLE 1

20

##### **4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k**

##### **1.1 : 2-[(4-bromo-2-méthoxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 1k**

- A une solution de 2-méthoxy-4-bromoaniline (3,2g, 15,84mmoles) dans le méthanol (5ml), sous atmosphère inerte, ajouter goutte à goutte l'acétylène
- 25 dicarboxylate de méthyle (2,81g, 19,8mmoles). Chauffer à reflux pendant une heure, laisser refroidir et filtrer le composé formé. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,58 (large s, 1H, NH), 7,01-6,96 (m, 2H arom.), 6,63 (d, 1H, J = 9Hz,

1H arom.), 5,44 (s, 1H vinylique), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**1.2 : 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k**

Au diphenyle éther (10ml) porté à 250°C, ajouter le composé intermédiaire 2-[(4-bromo-2-méthoxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 1k (1g, 2,91mmoles),  
5 et laisser réagir 5 à 15 minutes. Ensuite ajouter 40 ml d'éther de pétrole, laisser agiter 2 heures. Filtrer pour obtenir le produit titre 2k. Rdt : 64%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,36 (large s, 1H, OH), 8,06 (m, 1H arom.), 7,18 (m, 1H arom.), 6,99 (m, 1H arom.), 4,05 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

10

**4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxyaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxyphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1a. Rdt : 86%. <sup>1</sup>H-RMN  
15 (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,77 (s, 1H, NH), 7,49-7,29 (m, 5H arom.), 7,05-6,78 (m, 4H arom.), 5,41 (s, 1H vinylique), 5,15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-benzyloxyphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1a (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  
20 CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,49 (large s, 1H, OH), 7,91 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 7,43 (m, 5H arom.), 7,26 (m, 1H arom.), 7,16 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 6,99 (s, 1H arom.), 5,30 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b**

25 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-benzyloxy-5-bromo-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-5-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1b. Rdt : 81%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,72 (large s, 1H, NH), 7,44-7,32 (m, 5H arom.), 7,08 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,90 (s, 1H arom.), 6,77 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,48 (s,  
30 1H vinylique), 5,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). Puis,

en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-benzyloxy-5-bromo-phényl)amino]-2-enedioate de méthyle 1b (obtenu précédemment), on obtient le composé titre 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,37 (large s, 1H, OH), 7,45 (m, 6H arom.), 6,94 (m, 2H arom.), 5,28 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2d

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-5-bromoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-5-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1d. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,75 (large s, 1H, NH), 7,97 (m, 1H arom.), 7,60 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 6,93 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,60 (s, 1H, H vinylique), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-méthoxy-5-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1d (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,44 (large s, 1H, OH), 7,34 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,02 (m, 2H arom.), 4,12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

20

#### 4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2e

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-5-méthyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1e. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,63 (large s, 1H, NH), 6,85-6,61 (m, 3H arom.), 5,37 (s, 1H vinylique), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1e (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,

30

CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,30 (large s, 1H, OH), 8,39 (m, 1H arom.), 6,95-6,93 (m, 1H arom.), 6,86 (m, 1H arom.), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2f**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-5-éthanol-aniline, on obtient de la même façon le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-5-éthanol-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1f. Rdt : 98%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,68 (large s, 1H, NH), 7,02-6,81 (m, 3H arom), 5,40 (s, 1H vinylique), 4,79 (q, 1H,  $J = 6$ Hz, CH), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 1,44 (d, 3H,  $J = 6$ Hz, CH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-méthoxy-5-éthanol-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1f (obtenu précédemment), on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,71 (large s, 1H, OH), 7,29-7,02 (m, 3H arom), 5,21 (q, 1H,  $J = 6$ Hz, CH), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,60 (d, 3H,  $J = 6$ Hz, CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxy-5-hydroxyméthyl-aniline, on obtient de la même façon le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-5-hydroxyméthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1g. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,76 (large s, 1H, NH), 7,43-7,34 (m, 5H arom.), 6,95-6,83 (m, 3H arom.), 5,42 (s, 1H vinylique), 5,13 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,56 (d, 2H,  $J = 6$ Hz, CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,61 (t, 1H,  $J = 6$ Hz, OH).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-benzyloxy-5-hydroxyméthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1g (obtenu précédemment), on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 16%.

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,71 (large s, 1H, OH), 7,74 (m, 5H arom.), 7,16-7,06 (m, 3H arom.), 5,31 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,84 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2i**

5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-3,5-dichloroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-3,5-dichloro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1i. Rdt : 64%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,63 (s, 1H, NH), 7,06 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,71 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,60 (s, 1H vinylique), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

10 Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-méthoxy-3,5-dichloro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1i (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 80%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7,60 (s, 1H arom.), 6,85 (large s, 1H arom.), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-benzyloxy-4-bromoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-4-bromophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1l. Rdt : 98%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,66 (large s, 1H, NH), 7,43-7,34 (m, 5H arom.), 7,07 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,03-6,98 (dd, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ ,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,65 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,45 (s, 1H, H vinylique), 5,11 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

25 Puis en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(4-bromo-2-benzyloxyphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1l, on obtient le composé titre. Rdt : 74%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,37 (large s, 1H, OH), 8,07 (m, 1H arom.), 7,45 (m, 6H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 5,27 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2n**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-méthoxy-4-méthyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-4-méthylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1n. Rdt : 53%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,60 (large s, 1H, NH), 6,68 (m, 3H arom.), 5,34 (s, 1H vinylique), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Puis en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-méthoxy-4-méthyl phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1n, on obtient le composé titre. Rdt : 89%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,38 (large s, 1H, OH), 7,70 (s, 1H arom.), 6,96-6,92 (m, 2H arom.), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2o**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-méthoxy-4-formyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-4-formylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1o. Rdt : 81%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,85 (s, 2H, CHO et NH), 7,41-7,35 (m, 2H arom.), 6,76 (d, 1H, J = 8 Hz, 1H arom.), 5,62 (s, 1H vinylique), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-méthoxy-4-formylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1o, on obtient le composé titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 10,03 (s, 1H, CHO), 9,52 (large s, 1H, OH), 8,39 (m, 1H arom.), 7,59 (m, 1H arom.), 7,05 (m, 1H arom.), 4,12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-6-nitro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2p**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-4-nitroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-4-nitrophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1p. Rdt : 78%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,

DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,91 (s, 1H, NH), 7,92 (m, 2H arom.), 7,02 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.), 5,70 (s, 1H vinylique), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-méthoxy-4-nitro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1p (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10,50 (large s, 1H, OH), 8,46 (d, 1H,  $J = 2$ Hz, 1H arom.), 7,96 (d, 1H,  $J = 2$ Hz, 1H arom.), 6,89 (large s, 1H, 1H arom.) ; 4,16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

10

#### 4-Hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2r

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-nitro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1r. Rdt : 34%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,12 (large s, 1H, NH), 8,13 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 7,46 (m, 1H, 1H arom.), 7,08 (m, 1H, 1H arom.), 6,75 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 5,84 (s, 1H vinylique), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-nitro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1r (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,79 (s, 1H, OH), 8,74 (m, 2H arom.), 7,50 (m, 1H arom.), 7,08 (s, 1H arom.), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

20

#### 4-Hydroxy-5-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2s

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitro-5-méthylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-nitro-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1s. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,13 (large s, 1H, NH), 8,07 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 6,90 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 6,54 (s, 1H arom.), 5,80 (s, 1H vinylique), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

30

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-nitro-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1s (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 46%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,06 (large s, 1H, OH), 8,56 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,17 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 6,99 (s, 1H arom.), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-6-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2t

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitro-4-méthylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-nitro-4-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1t. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,02 (large s, 1H, NH), 7,95 (s, 1H arom.), 7,20 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 6,70 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 5,77 (s, 1H vinylique), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-nitro-4-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1s (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 23%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,65 (s, 1H, OH), 8,51 (large s, 2H arom.), 7,01 (s, 1H arom.), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2x

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-bromoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1x. Rdt : 43%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,75 (s, 1H, NH), 7,56 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,19 (m, 1H arom.), 6,94 (m, 1H arom.), 6,76 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,55 (s, 1H vinylique), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 1x (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 94%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,37 (large s,



1H, OH), 8,31 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,90 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,27 (m, 1H arom.), 7,00 (s, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-6-isopropyl-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 42b

5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-bromo-4-isopropylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-bromo-4-isopropylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 42a. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,70 (s, 1H, NH), 7,43-7,42 (d, 1H,  $J = 1,96\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,07-7,02 (dd,  $J = 8\text{Hz}$  &  $J = 1,96\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,73-6,69 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,49 (s, 1H vinylique), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,95-2,75 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 et 1,20 (2s, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-bromo-4-isopropylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 42a (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,35 (large s, 1H, OH), 8,16 (d, 1H,  $J = 1,89\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,80 (d, 1H,  $J = 1,86\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,27 (m, 1H arom.), 6,98 (d,  $J = 1,89\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,07-2,98 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,32 et 1,3 (2s, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### 20 8-Benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 44b

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxy-3,5-dichloroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-3,5-dichlorophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 44a. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,60 (large s, 1H, NH), 7,44-7,28 (m, 5H arom.), 7,10 (d, 1H arom.), 6,73 (d, 1H arom.), 5,54 (s, 1H vinylique), 4,93 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-benzyloxy-3,5-dichlorophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 44a (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,98 (large s, 1H, OH), 7,50-7,36 (m, 5H arom.), 7,34 (s, 1H arom.), 6,80 (d, 1H arom.), 5,23 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**7-bromo-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 50b**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 3-bromo-2-benzyloxyaniline, on obtient le 2-[(3-bromo-2-benzyloxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 50a sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 58 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,66 (s, 1 HN), 7,53 (m, 2 H, 2 Harom.), 7,36 (m, 4 H, 4 Harom.), 6,93 (t, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 6,81 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, Harom.), 5,50 (s, 1 H vinylique), 4,96 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz}$ ), 3,76 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,68 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ). En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(3-bromo-2-benzyloxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 50a on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 42 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,00 (s, 1 HO), 7,96 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,43 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}^5$ ), 7,42 (m, 5 H, 5 Harom.), 6,87 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 5,24 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz}$ ), 4,10 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).
- 10
- 15

**6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 63b**

- En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 4-bromo-2-cyanoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(4-bromo-2-cyano-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 63a. Rdt : 80%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,90 (large s, 1H, NH), 7,70-7,69 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,58-7,53 (dd, 1H,  $J = 2\text{Hz}$  et 9Hz, 1H arom.), 6,72-6,68 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,80 (s, 1H vinylique), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(4-bromo-2-cyano-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 63a (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 94%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  12,72 (large s, 1H, OH), 8,67-8,58 (m, 2H arom.), 7,57 (s, 1H arom.), 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).
- 20
- 25

- 30 **5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 5-bromo-2-nitroaniline, on obtient le 2-[(5-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 72a sous la forme d'un solide orange. Rdt : 33 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,13 (s, 1 HN), 8,03 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz,  $\text{H}^3$ ), 7,19 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 10 Hz,  $\text{H}^4$ ), 6,90 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz,  $\text{H}^6$ ), 5,94 (s, 1 H vinylique), 3,82 (s, 6 H, 2  $\text{OCH}_3$ ).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(4-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 72a on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 28 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  
10 12,05 (s, 1 HO), 8,45 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}^7$ ), 7,70 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz,  $\text{H}^5$ ), 7,05 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 4,09 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 79b

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 4-benzyloxy-  
15 2-nitroaniline, on obtient le 2-[(4-benzyloxy-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 79a sous la forme d'un solide rouge. Rdt : 82 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  10,92 (s, 1 HN), 7,72 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,42 (m, 5 H arom.), 7,15 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}^5$ ), 6,75 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}^6$ ), 5,75 (s, 1 H vinylique), 5,10 (s, 2 H benz.), 3,81 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,74 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

20 En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(4-benzyloxy-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 79a on obtient, après purification par chromatographie sur silice (éluant : AcOEt /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : 92/8), le composé titre sous la forme d'un solide orange.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,64 (s, 1 HO), 8,40 (d, 1 H,  $J = 3$  Hz,  $\text{H}^5$ ), 8,29 (d, 1 H,  $J = 3$  Hz,  $\text{H}^7$ ), 7,40 (m, 5 H arom.), 7,02  
25 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 5,24 (s, 2 H benz.), 4,09 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 117b

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 4-chloro-2-nitroaniline, on obtient le 2-[(4-chloro-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de  
30 méthyle 117a sous la forme d'un solide orange. Rdt : 52 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,69 (s, 1 H<sub>N</sub>), 7,43 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,37 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>3</sup>), 6,99 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, H<sup>5</sup>), 5,66 (s, 1 H vinylique), 3,80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(4-chloro-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 117a on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 73 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  10,97 (s, 1 HO), 8,44 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>7</sup>), 8,40 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,17 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

10 **6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31a**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 4-bromo-2-nitroaniline, on obtient le 2-[(4-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 31b sous la forme d'un solide orange. Rdt : 49 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,07 (s, 1 H<sub>N</sub>), 8,29 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>3</sup>), 7,55 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 9 Hz, H<sup>5</sup>), 6,63 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz, H<sup>6</sup>), 5,91 (s, 1 H vinylique), 3,82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(4-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 31b on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 31 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,67 (s, 1 HO), 8,84 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>7</sup>), 8,80 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,07 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,10 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 35b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 2-cyanoaniline, on obtient le 2-[(2-cyanophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 35a sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 87 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9,92 (s, 1 H<sub>N</sub>), 7,58 (d, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>3</sup>), 7,45 (t, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>4</sup>), 7,13 (t, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>5</sup>), 6,82 (d, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>6</sup>), 5,73 (s, 1 H vinylique), 3,78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(2-cyanophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 35a on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 82%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,67 (s, 1 H<sup>O</sup>), 8,84 (d, 1 H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , H<sup>7</sup>), 8,80 (d, 1 H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , H<sup>5</sup>), 7,07 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,10 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 36b

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 2-fluoroaniline, on obtient le 2-[(2-fluorophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 36a sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 58 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,60 (s, 1 H<sup>N</sup>), 7,07 (m, 2 H, H<sup>5</sup> et H<sup>3</sup>), 6,94 (t, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sup>4</sup>), 5,54 (s, 1 H vinylique), 3,77 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,75 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(2-fluorophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 36a on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 91 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,09 (s, 1 H<sup>O</sup>), 8,10 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sup>7</sup>), 7,41 (d, 1 H,  $J = 10 \text{ Hz}$ , H<sup>5</sup>), 7,32 (dd, 1 H,  $J = 8 \text{ et } 10 \text{ Hz}$ , H<sup>6</sup>), 6,98 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,06 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 37b

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par l'anthralinamide, on obtient le 2-[(2-carboxamidephényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 37a sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 94 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,00 (s, 1 H<sup>N</sup>), 7,62 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 6,36 (t, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 7,08 (t, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 6,75 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 6,09 (m, 2 H,  $\text{CONH}_2$ ), 5,60 (s, 1 H vinylique), 3,80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,77 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le 2-[(2-carboxamidephényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 37a on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide brun. Rdt : 78 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$

9,09 (s, 1 H<sup>O</sup>), 8,10 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>7</sup>), 7,41 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,32 (dd, 1 H,  $J = 8$  et 10 Hz, H<sup>6</sup>), 6,98 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 86b

5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitro-4-phénylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(3-nitro-1,1'-biphényl-4-yl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 86a. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,18 (large s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H arom.), 7,72 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 7,60-7,39 (m, 5H arom.), 6,82 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 5,87 (s, 1H  
10 vinylique), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(3-nitro-1,1'-biphényl-4-yl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 86a (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,76 (large s, 1H, OH), 8,98 (s, 2H arom.), 7,75-7,46 (m, 5H arom.),  
15 7,09 (s, 1H arom.), 4,10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 8-Benzyloxy-4-hydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 98b

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxy-5-trifluorométhyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-5-trifluorométhyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 98a.  
20 Rdt : 86%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,83 (large s, 1H, NH), 7,45-7,23 (m, 6H arom.), 6,99-7,6,95 (m, 2H arom.), 5,53 (s, 1H vinylique), 5,20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

25 Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé 2-[(2-benzyloxy-5-trifluorométhyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 98a (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,46 (large s, 1H, OH), 7,67 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 7,47-7,42 (d, 5H arom.), 7,10 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 6,97 (s, 1H arom.), 5,36 (s,  
30 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**7-Bromo-4-hydroxy-2-carboxylate de méthyle 112b et 5-Bromo-4-hydroxy-2-carboxylate de méthyle 112b'**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxy-5-trifluorométhyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(3-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 112a. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,62 (large s, 1H, NH), 7,28-7,05 (m, 3H arom.), 6,83-6,78 (m, 1H arom.), 5,48 (s, 1H vinylique), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).
- 10 Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire 1k par le composé -[(3-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle 112a (obtenu précédemment), on obtient le mélange des deux composés titre. Rdt : 92%. Les deux isomères ont été séparés après benzylation (voir exemple 10, composés 112c et 112d).

15 **EXEMPLE 2**

**4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2h**

- Au 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g (102mg, 0,3 mmole) solubilisé dans l'acétate d'éthyle, le méthanol ou
- 20 l'acide acétique dégazé (15ml), ajouter le palladium sur charbon (10%) (30mg) puis placer le tout sous hydrogène pour la nuit, à pression atmosphérique. Filtrer sur célite, laver deux fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 8/2 puis évaporer à sec. Triturer dans le diéthyl éther et filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 97%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,83 (large s, 1H, OH), 9,43 (large s, 1H, OH), 7,30-
- 25 6,90 (m, 2H arom.), 6,51 (s, 1H arom.), 4,89 (s, 1H, OH), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15b**

Au 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a (0,3 mmole) solubilisé dans l'acétate d'éthyle, le méthanol ou l'acide acétique dégazé (15ml), ajouter le palladium sur charbon (10%) (30mg) puis placer le tout sous hydrogène pour la nuit, à pression atmosphérique. Filtrer sur  
5 célite, laver deux fois avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 8/2 puis évaporer à sec. Triturer dans le diéthyl éther et filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 100%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  8,14 (s, 1H arom.), 7,95 (d, 2H,  $J = 9\text{Hz}$ , 2H arom.), 7,80 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,47 (m, 1H arom.), 7,42 (d, 2H,  $J = 9\text{Hz}$ , 2H arom.), 7,22 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,17 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

10

#### 4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18b

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 4-hydroxy-8-benzyloxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18a, on obtient de la même façon le produit  
15 titre. Rdt : 84%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,30 (large s, 1H, OH), 8,04 (m, 1H arom.), 7,63-7,22 (m, 6H arom.), 6,87 (s, 1H arom.), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18h

20 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 4-hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18g on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  7,93 (m, 1H arom.), 7,65 (m, 1H arom.), 7,60 (m, 1H arom.), 7,40 (m, 1H arom.), 7,02-  
25 6,98 (m, 3H arom.), 4,07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18j

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 4-hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18i on obtient de la même façon  
30



le produit titre. Rdt : 51%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, Méthanol-d<sub>4</sub>) : δ 7,90 (m, 1H arom.), 7,54 (m, 2H arom.), 7,39 (m, 2H arom.), 7,23 (m, 1H arom.), 7,02 (m, 1H arom.), 4,10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

5 **4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18p**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18o on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,35 (s, 1H arom.), 8,95 (m, 2H arom.), 8,17-7,96 (m, 2H arom.), 7,69 (m, 1H arom.), 7,18 (m, 1H arom.), 4,10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4,8-Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 23b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-benzyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 23a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, Méthanol-d<sub>4</sub>) : δ 7,69-6,94 (m, 8H arom.), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

20 **8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle 59b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 8-(benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle 59a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 97%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, Méthanol-d<sub>4</sub>) : δ 6,63-6,58 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,52-6,49 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,39-6,37 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 4,21-4,14 (q, 2H, J = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,24-1,20 (q, 3H, J = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**[8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle 60b**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la [8-(benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle 60a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,25 (s, 1H, OH), 9,52 (large s, 1H, NHCO), 6,55-6,28 (m, 3H arom.), 5,18 (s, 1H, C=CH), 4,13-4,03 (q, 2H, J = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,23-1,16 (t, 3H, J = 7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### Acide 3-éthyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 57c

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par l'acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 57b on obtient le produit titre. Rdt : 86 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,02 (s, 1 H, OH), 9,64 (s, 1 H, OH), 8,01 (d, 1 H, J = 8 Hz, Harom.), 7,43 (t, 1 H, J = 8 Hz, 1 H<sup>6</sup>), 7,34 (d, 1 H, J = 8 Hz, Harom.), 3,64 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2,24 (dd, 2 H, J = 8 et 10 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,34 (dd, 3 H, J = 8 et 10 Hz, CH<sub>3</sub>).

#### 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 68b

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 68a on obtient le produit titre. Rdt : 85 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,16 (s, 1 H, OH), 7,96 (d, 1 H, J = 8 Hz, Harom.), 7,18 (m, 7 H, 7 H arom.), 3,99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,59 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,34 (dd, 2 H, J = 8 et 10 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,84 (dd, 2 H, J = 8 et 10 Hz, CH<sub>2</sub>).

#### Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 70c

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 3-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 70b, on obtient le produit titre. Rdt : 70 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,14

(s, 1 H, OH), 9,42 (s, 1 H, OH), 7,38 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $H^6$ ), 7,24 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom), 6,80 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 5,24 (s, 2 HN), 3,52 (s, 1 H, OH), 3,22 (m, 2 H,  $CH_2O$ ), 3,35 (m, 3 H,  $CH_2$ ), 2,41 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1,80 (m, 2 H,  $CH_2$ ).

5

**Acide 3-(3'-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 71c**

En remplaçant dans l'exemple 2 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 3-(3'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 71b, on obtient le produit titre. Rdt : 70 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  7,50 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $H^6$ ), 7,24 (m, 2 H, 1 OH et 1 Harom), 6,86 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz, 1 Harom.), 6,64 (s, 2 HN), 4,41 (m, 2 H,  $CH_2N$ ), 3,35 (m, 3 H,  $CH_2$  et HN), 1,35 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1,66 (s, 9 H, 3  $CH_3$ ).

15

**5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 73b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 73a on obtient le produit titre. Rdt : 94 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  10,45 (s, 1 H, OH), 7,21 (m, 6 H, 6 H arom.), 7,12 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,88 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 4,96 (s, 2 H,  $NH_2$ ), 3,98 (s, 3 H,  $OCH_3$ ).

20

**5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 74b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 74a on obtient le produit titre. Rdt : 76 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  9,15 (s, 1 H, OH), 7,18 (m, 7 H, 7 H

25

arom.), 6,88 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,54 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,95 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz, CH<sub>2</sub>).

5 **5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylate de méthyle 75b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 5-(3'-benzyloxyprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 75a on obtient le produit titre. Rdt : 64 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 10,54 (s, 1 H, OH), 7,32 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,90 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,88 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 5,42 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4,00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 1 H, OH), 3,44 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,71 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

15 **5-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 76b**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 5-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 76a on obtient le produit titre. Rdt : 79 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,34 (s, 1 H, OH), 7,40 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,96 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,90 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 5,33 (s, 1 H, NH), 4,06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,47 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,30 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

25 **5-pipéridin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 77a**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 5-pipéridin-1-yl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 77a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,42 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,22 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,84 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,09

(s, 2 HN), 4,00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,17 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,88 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 1,85 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

**5-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 78b**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par le 5-(N-(N-benzyl)pipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 78a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10,82 (s, 1 H, OH), 7,40 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,12 (d, 1 H, J = 8 Hz, Harom.), 6,92 (d, 1 H, J = 8 Hz, Harom.), 5,50 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 5,02 (s, 1 H, NH), 3,99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,10 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,98 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,70 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).
- 10

**4,6-dihydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 79c**

- 15 En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 79b, on obtient le produit titre. Rdt : 85 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,10 (s, 1 OH), 9,66 (s, 1 OH), 7,33 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,51 (d, 1 H, J = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,44 (d, 1 H, J = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 5,90 (s, 2 HN), 3,86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).
- 20

**6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 118b**

- En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 118a on obtient le produit titre. Rdt : 92 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,43 (s, 1 H, OH), 7,43 (s, 1 H, H arom.), 7,24 (m, 5 H, 5 H arom.), 7,15 (s, 1 H, H arom.), 5,89 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,95 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).
- 25

**6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 119b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 119a, on obtient le produit titre. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,51 (s, 1 HO), 7,40 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,09 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 6,77 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 5,86 (s, 2 HN), 4,48 (s, 1 HO), 3,94 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,42 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,73 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

10

**6-(3'-N-(tert-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 121b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 121a, on obtient le produit titre. Rdt : 73 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,22 (s, 1 HO), 7,70 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,97 (m, 2 Harom), 4,64 (s, 2 HN), 4,02 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 1 HN), 3,15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,66 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

20

**6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 122b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-(3'-pyridinyléthynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 122a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 8,45 (s, 1 H, Harom.), 8,40 (d, 1 H, J = 2 Hz, Harom.), 7,69 (d, 1 H, J = 5 Hz, 1 Harom.), 7,34 (m, 2 H, 2 Harom.), 7,13 (s, 1 H, 1 Harom.), 6,83 (s, 1 H, 1 Harom.), 5,90 (s, 2 HN), 3,92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,97 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

30

**6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 123b**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 123a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,42 (s, 1 H, OH), 7,43 (s, 1 Harom.), 7,11 (s, 1 Harom.), 6,79 (s, 1 Harom.), 5,48 (s, H<sub>2</sub>N), 3,92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,65 (t, 4 H, *J* = 7 Hz, 2 CH<sub>2</sub>), 1,62 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

10

**6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 120b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-cyano-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 120a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orangé. Rdt : 41 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,13 (s, 1 H, OH), 7,64 (s, 1 H, Harom.), 7,65 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,05 (s, 1 H, Harom.), 3,95 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

20

**Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 124b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 124a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 88 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,12 (s, 1 H, OH), 11,13 (s, 1 H, OH), 7,28 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,62 (s, 1 H, Harom.), 6,59 (s, 1 H, Harom.), 6,29 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 3,42 (m, 5 H, 1 H et 2 NCH<sub>2</sub>), 3,30 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,65 (m, 3 H, CH<sub>3</sub>).

25

**6-(pipéridin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 125b**

30

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-(pipéridin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 125a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,02 (s, 1 H, OH), 7,35 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 6,71 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,57 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,57 (s, 2 HN), 3,91 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,28 (m, 4 H, 2  $\text{NCH}_2$ ), 1,66 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ).

**6-(pipérazin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 126b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 126a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 58 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,32 (s, 1 H, OH), 7,30 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 6,88 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,62 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,50 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}$ ), 5,32 (s, 1 H, NH), 3,96 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,00 (m, 4 H, 2  $\text{NCH}_2$ ), 2,60 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ).

**6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32c**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par le 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32b, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 87 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,82 (s, 1 H, OH), 7,13 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,03 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,90 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 5,20 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}$ ), 5,00 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,99 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

**6-(N-anilino)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 33b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par le 6-(1-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 33a, on obtient le composé titre sous la forme



d'un solide orange. Rdt : 81 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,51 (s, 1 H, OH), 7,48 (m, 2 H, 2 Harom.), 7,68 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,40 (m, 3 H, 3 Harom.), 7,20 (m, 2 H, 2 Harom.), 5,74 (s, 1 H, 1NH), 5,40 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4,01 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

5 **Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 34d**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 34c, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 32 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  10,26 (s, 1 H, OH), 7,42 (m, 6 H, 6 Harom.), 6,98 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,48 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 5,32 (s, 2 HN).

**Chlorhydrate de l'acide 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 38d**

15 En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 38c, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9,46 (s, 1 H, OH), 7,82 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,49 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1  $\text{H}^6$ ), 7,28 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 7,15 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 3,15 (s, 3 HN).

**Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 39b**

25 En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par l'acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 39a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide beige. Rdt : 30 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  12,05 (s, 1 H, OH), 11,03 (s, 1H, OH), 10,30 (s, 1H, OH), 7,55 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,20 (m, 2 H, 2 Harom.), 4,51 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,75 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ ).

**Acide 3-(N-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 40a**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par l'acide 3-(N-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 40a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide beige. Rdt : 30 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,00 (s, 1 H, OH), 10,69 (s, 1H, OH), 10,37 (s, 1H, OH), 7,56 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, 1 Harom.), 7,16 (m, 2 H, 2 Harom.), 4,57 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,37 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1,88 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ).

10

**8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 41b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par le 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 41a, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 74 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,77 (s, 1 H, OH), 8,05 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, 1 Harom.), 7,45 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, Harom.), 7,31 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1  $\text{H}^6$ ), 6,96 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 4,03 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,78 (s, 6 H, 2  $\text{NCH}_3$ ).

15

**20 8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 86c**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 4-hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 86b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 98%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,44 (large s, 1H, OH), 7,73-7,40 (m, 7H arom.), 7,23 (s, 1H arom.), 6,07 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

25

**8-Hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 87b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 87a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,51-7,48 (m, 3H arom.), 7,17-7,12 (m, 1H arom.), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,29 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,28-3,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3,15-3,13 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

#### 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92c

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,07 (s, 1H arom.), 7,53-7,21 (m, 7H arom.), 6,92 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 15 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 93b

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 93a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97(s, 1H arom.), 7,45-7,32 (m, 2H arom.), 6,92 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,20 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,05 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,36-1,31(m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 0,90 (t, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

#### 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 94b

25 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 94a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97 (s, 1H arom.), 7,45-7,22 (m, 7H arom.), 6,94 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,19 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,41-3,36(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,33-3,04(m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 95b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 95a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97(s, 1H arom.), 7,43-7,27 (m, 2H arom.), 6,93 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,30 (large s, 1H, NH), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,27-3,24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,09 (t, 2H, J = 6Hz, CH<sub>2</sub>), 2,01-1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,46 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 96b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 4-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 96a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,01(s, 1H arom.), 7,43-7,27 (m, 2H arom.), 6,93 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,18 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,81-3,76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,19 (t, 2H, J = 6Hz, CH<sub>2</sub>), 2,08-2,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 97b**

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 97a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 54%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97(s, 1H arom.), 7,45-7,27 (m, 2H arom.), 6,95 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,67 (s, 1H, NH), 5,25 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,38 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 99b**

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 99a on obtient de la même façon le produit  
5 titre. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,64 (s, 1H arom.), 7,47 (m, 2H arom.), 7,18 (s, 1H arom.), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01-3,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 3,34-3,31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

**8-Hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 100b**

10 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 100a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 89%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,57 (s, 1H arom.), 7,45-7,42 (m, 2H arom.), 7,23 (m, 1H arom.), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,36-3,31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-  
15 CH<sub>2</sub>), 1,86-1,71 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 101b**

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 101a on obtient de la même façon le produit  
20 titre. Rdt : 77%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,59 (s, 1H arom.), 7,33-7,27 (s, 1H arom.), 6,88 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,13 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,25-3,21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,90-1,68 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 108a**

25 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 4-benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 105a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,30 (large s,

1H, OH), 7,84-7,81 (m, 1H arom.), 7,50-7,42 (m, 2H arom.), 6,99 (large s, 1H arom.), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,32-3,25 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle**

5 110b

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 8-benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 110a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 81%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,65 (large s, 1H, OH), 7,55-7,44 (m, 3H arom.), 7,16-7,12 (m, 1H arom.), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,29-3,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,67-2,63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**7-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 116b**

15 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a par la 7-acétylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 116a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,06 (large s, 1H, OH), 10,36 (large s, 1H, NH), 8,46 (s, 1H arom.), 8,02 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,34 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,60 (s, 1H arom.), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,14 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**EXEMPLE 3**

25 **4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2c**

Dissoudre 172 mg (0,443mmole) de 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b dans 3 ml de dichlorométhane et additionner 0,18 ml (1,33 mmole) de diméthylaniline. Ajouter 239 mg (1,79 mmole) de chlorure d'aluminium en poudre et laisser agiter à température ambiante pendant 1 à 2 heures. Evaporer à sec, ajouter 15 ml d'acide chlorhydrique 1N et triturer. Filtrer

le précipité formé, le triturer dans 15 ml de diéthyl éther et filtrer. On récupère 110mg (0,37 mmole) du composé titre. Rdt : 84%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  11,44 (large s, 1H, OH), 9,59 (large s, 1H, OH), 7,40 (m, 1H arom.), 7,04 (m, 1H arom.), 6,56 (m, 1H arom.), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

5

**4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2m**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate 2b de méthyle par la 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.

10  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,67 (s, 1H arom.), 7,27 (s, 1H arom.), 7,00 (large s, 1H arom.).

**4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18l**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b par la 4-hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18k on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  8,04 (m, 1H arom.), 7,75-7,51 (m, 6H arom.), 4,15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

15

20 **4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18n**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b par la 4-hydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18m on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 91%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,97 (s, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 2H arom.), 7,47 (m, 1H arom.), 7,06 (m, 1H arom.), 4,14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

25

**Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique 4b**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b par la 8-benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13,04 (large s, 1H, COOH), 10,52 (large s, 1H, OH), 8,62 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,28 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,97 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,19 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.).

**5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 44c**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b par la 8-benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 44b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $D_6$ ) :  $\delta$  7,57 (m, 1H arom.), 7,29 (m, 1H arom.), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 52b**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b par la 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 52a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $D_6$ ) :  $\delta$  11,07 (large s, 2H, 2OH), 7,60-7,57 (dd,  $J = 1\text{Hz}$  et  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,29-7,24 (t,  $J = 7,8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,20-7,17 (dd,  $J = 1\text{Hz}$  et  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 3,93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 56b**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b par la 8-benzyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 56a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $D_6$ ) :  $\delta$  12,40 (large s, 1H, OH), 10,67 (large s, 1H, OH), 7,60-7,52 (m, 2H arom.), 3,94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).



**4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 85d**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b par la 8-benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8,49 (s, 1H, OH), 8,06 (s, 1H arom.), 7,76-7,20 (m, 8H arom.), 6,21 (large s, 1H, NH), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,67-3,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,23 (t, 2H, J = 7,8Hz, CH<sub>2</sub>), 2,19-2,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**10 EXEMPLE 4**

**4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u**

Dissoudre la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2r (295mg, 1,21mmole) dans le méthanol (10ml). Ajouter le Pd/C à 10% (18mg) puis hydrogéner à pression atmosphérique pendant 2h à température ambiante. Filtrer la solution sur célite et évaporer le filtrat. Purifier le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : Hex/AcOEt, 1/1 puis AcOEt. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,37-7,28 (m, 3H arom.), 5,96 (s, 1H arom.), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

20

**4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2v**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-5-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2s, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,31 (large s, 1H, OH), 7,04 (large s, 1H arom.), 7,01 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,81 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,68 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

25

**4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2w**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-6-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2t, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 46%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,36 (s, 1H arom.), 7,09 (s, 1H arom.), 6,75 (s, 1H arom.), 5,88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-6 amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2q**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2p, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6,85 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 6,79 (s, 1H arom.), 6,53 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,84 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 5f**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-chloro-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8c, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 18%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,15 (m, 2H arom.), 7,43 (m, 1H arom.), 7,16 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,95 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,18 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15d**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-nitro-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15c, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,19 (s, 1H arom.), 7,87 (d, 2H, J = 7Hz, 2H arom.), 7,63 (large s, 1H, NH), 7,38 (m, 1H, 1H arom.), 7,26 (d, 2H, J = 7Hz, 2H arom.), 7,03

(large d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,90 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,24 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 132 c**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 4, le 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2r par le 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 132b on obtient le produit titre. Rdt : 96 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :
- 8 7,32 (t, 1 H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,27 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ), 6,93 (d, 1 H,  $J = 8\text{ Hz}$ , Harom.),
- 6,90 (d, 1 H,  $J = 8\text{ Hz}$ , Harom.), 5,10 (s, 3 H,  $\text{NH}_2$  et NH), 4,02 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),
- 10 3,15 (d, 3 H,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

**EXEMPLE 5**

**4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2j**

- 15 La 4-hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2q (126mg, 0,51mmole) est mis en suspension dans l'eau glacée (2ml). Rajouter l'acide sulfurique concentré (0,3ml). A  $0^\circ\text{C}$ , rajouter le nitrite de sodium (39mg, 0,57mmole). Laisser tourner à cette température pendant 1h. Rajouter ensuite
- 20 goutte à goutte l'iodure de potassium (115mg, 0,69mmole) dissout dans l'eau (2ml). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à  $70^\circ\text{C}$  pendant 1h. Extraire le milieu aqueux avec le chlorure de méthylène. Séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtration et évaporer les solvants organiques. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 9/1. Rdt :
- 25 55%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,33 (large s, 1H, OH), 8,26 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,31 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,98 (s, 1H, H arom.), 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**EXEMPLE 6**

**Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique 3k**

Mélanger dans un ballon l'iodure de potassium (340mg, 2,05mmole), l'acide phosphorique (410mg, 4,18mmole) et la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k (160mg, 0,52mmole). Chauffer ce mélange à 60°C afin de former une boue puis rajouter 5 gouttes d'acide phosphorique à 85% dans l'eau. Chauffer alors à 160°C pendant 36h. Laisser refroidir et rajouter de l'eau (10ml). Agiter à froid pendant 30mn puis filtrer le précipité. Laver le précipité à l'isopropanol. Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,08 (large s, 3H, COOH et 2xOH), 7,67 (s, 1H arom.), 7,27 (s, 1H arom.), 7,00 (large s, 1H arom.).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl-4-quinoléine-2-carboxylique 3e**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2e on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%.

15 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,54 (large s, 1H, COOH), 7,01-6,94 (m, 2H arom.), 6,73 (s, 1H arom.), 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-5,7-dichloro-quinoléine-2-carboxylique 3i**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2i, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,51 (large s, 1H, COOH), 10,81 (large s, 2H, 2xOH), 7,65 (s, 1H arom.), 7,43 (large s, 1H arom.).

25 **Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique 3j**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2j, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 54%.

30 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 11,06 (large s, 1H, COOH), 7,87 (s, 1H arom.), 7,39 (s, 1H arom.), 6,90 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique 3n**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2n on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  
5 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,37 (m, 1H arom.), 7,02 (m, 1H arom.), 6,97 (s, 1H arom.), 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique 10b**

10 En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 9b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,90 (large s, 1H, COOH), 10,31 (large s, 1H, OH), 8,01 (s, 1H arom.), 7,64-7,59 (m, 6H arom.), 7,40-7,25 (m, 2H arom.).

15

**Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 10c**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-méthoxy-4-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 9c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 53%.  
20 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,59 (large s, 1H, COOH), 10,33 (large s, 1H, OH), 8,02 (s, 1H arom.), 7,70-7,62 (m, 5H arom.), 7,37-7,26 (m, 2H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique 19f**

25 En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18f on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 99%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,81-7,71 (m, 3H arom.), 7,52-7,45 (m, 4H arom.), 6,98 (s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique 19r**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18r on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 34%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,38 (s, 1H arom.), 7,03 (s, 2H arom.), 2,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique 19t**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18t on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN  
10 (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,15 (large s, 1H, COOH), 8,43 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 8,17 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,63-7,47 (m, 6H arom.), 7,31 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.).

15

**Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 22a**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
20 61%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,40 (d, 1H, J = 2 Hz, 1H arom.), 7,29-7,14 (m, 5H arom.), 7,07 (d, 1H, J = 2 Hz, 1H arom.), 6,96 (s, 1H arom.), 2,99-2,90 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique 22b**

25 En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,37 (s, 1H arom.), 7,02 (s, 2H arom.), 2,67 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,28 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0,85 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

30

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique 26a**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 6-(benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 25a on obtient de la même façon le produit  
5 titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,76 (s, 1H arom.), 7,45 (m, 5H arom.), 7,27 (m, 1H arom.), 6,99 (m, 1H arom.), 4,21 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).

**Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 81b**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 81a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
10 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13,05 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 10,40 (large s, 1H, OH), 8,42 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 8,18 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,65-7,49 (m, 5H arom.), 7,32 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.).

15

**EXEMPLE 7****Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 3u**

Dissoudre la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u (150mg, 069mmole) dans une solution HCl 2N dans l'eau (10 ml). Chauffer à 60°C  
20 pendant une nuit. Laisser refroidir et filtrer le précipité formé. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7,52 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,17 (m, 1H arom.), 6,99 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,93 (s, 1H arom.).

**Chlorhydrate d'acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 22c**  
25

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4,8-dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,73 (large s, 1H, COOH),

8,01 (large s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 7,44 (s, 1H arom.), 7,11 (s, 2H arom.), 2,80 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 22d**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21d on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,59 (m, 1H arom.), 7,11 (m, 2H arom.), 3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19g**

- En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18h on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,83 (s, 1H arom.), 7,71-7,68 (m, 2H arom.), 7,55 (m, 1H arom.), 7,29 (s, 1H arom.), 7,09-7,06 (m, 2H arom.), 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

15

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19i**

- 20 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18j on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,81 (m, 1H arom.), 7,55-7,35 (m, 4H arom.), 7,25 (m, 1H arom.), 7,06 (s, 1H arom.), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

25

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19k**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4-hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18k on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :



70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,79 (m, 1H arom.), 7,76-7,72 (m, 2H arom.), 7,58-7,54 (m, 2H arom.), 7,48 (m, 1H arom.), 6,92 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19m**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18m on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,97 (m, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 2H arom.), 7,47 (m, 1H arom.), 7,06 (large s, 1H arom.).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique 19o**

- En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18o on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,90 (s, 1H arom.), 8,59 (m, 1H arom.), 8,15-8,09 (m, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,55-7,45 (m, 2H arom.), 6,82 (m, 1H arom.).

15

**Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique 19a**

- 20 En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par le 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,01 (large s, 1H, OH), 9,93 (large s, 1H, OH), 7,24-7,10 (m, 6H arom.), 6,79 (m, 1H arom.), 6,40 (s, 1H arom.).

25

**Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique 3c**

- En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,

DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,49 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 6,84 (s, 1H arom.).

**Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique 4g**

5

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 5c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13,2 (large s, 1H, COOH), 8,59 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.), 8,26 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.) 7,99 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 7,25 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-4-quinoléine-2-carboxylique 3g**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2h on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,13-7,07 (m, 2H arom.), 6,98 (s, 1H arom.), 2,72 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

15

**Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 3v**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2v, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 56%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,36 (large s, 1H, COOH), 7,37 (large s, 1H arom.), 7,00 (d mal résolu, 1H arom.), 6,74 (d mal résolu, 1H arom.), 2,67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

25

**Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 3w**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de

30

méthyle 2w, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO) :  $\delta$  11,45 (large s, 1H, COOH), 7,37 (large s, 1H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 6,68 (s, 1H arom.), 2,34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

5 **Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique 3x**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2x, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 32%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  8,13 (m, 2H arom.), 7,42 (m, 1H arom.), 7,07 (m, 1H arom.).

10

**Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 14a**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  10,14 (large s, 1H, COOH), 7,75 (m, 1H arom.), 7,67-6,58 (m, 2H arom.), 7,22-7,17 (m, 3H arom.), 6,96 (m, 3H arom.), 3,45-3,34 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ).

15

**Chlorhydrate d'acide 8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 14b**

20 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par le 8-hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 83%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  10,26 (large s, 1H, COOH), 8,07 (large s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 8,03 (s, 1H arom.), 7,67 (m, 2H arom.), 7,22 (s, 1H arom.), 3,47 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

25

**Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 14c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par le 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 83%.  $^1\text{H-RMN}$

30

(200 MHz, Méthanol- $d_4$ ) :  $\delta$  8,12 (s, 1H arom.), 7,73-7,60 (m, 2H arom.), 7,20 (s, 1H arom.), 3,72 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3,34 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2,03 (m, 2H,  $CH_2$ ).

**Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 17'a**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%.  $^1H$ -RMN (300 MHz, Méthanol- $d_4$ ) :  $\delta$  7,94 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 7,73 (m, 1H arom.), 7,58 (s, 1H arom.), 7,51 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.).

10

**Acide 4,8-diamino-quinoléine-2-carboxylique 17'b**

- En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4,8-diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%.  $^1H$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,53-7,40 (m, 2H arom.), 7,20 (s, 1H arom.), 7,16 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.).

15

**Chlorhydrate d'acide 4-hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylique 62b**

- 20 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 4-hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 62a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 64%.  $^1H$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$  +  $D_2O$ ) :  $\delta$  8,48-8,38 (m, 2H arom.), 7,56-7,48 (m, 1H arom.), 6,75 (s, 1H arom.).

25

**Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 68c**

- En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 68b, on obtient le produit titre. Rdt : 92 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  12,14 (s, 1 H, OH), 9,16 (s, 1 H, OH), 7,36 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,

30

Harom.), 7,22 (m, 6 H, 7 H arom.), 6,89 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 4,68 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,21 (dd, 2 H,  $J = 8$  et 10 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,78 (dd, 2 H,  $J = 8$  et 10 Hz,  $\text{CH}_2$ ).

**Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 71c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 3-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 71b, on obtient le produit titre. Rdt : 82 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  7,50 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}^6$ ), 7,24 (m, 2 H, 1 OH et 1 Harom), 6,86 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz, 1 Harom.), 6,64 (s, 2 HN), 4,41 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,35 (m, 3 H,  $\text{CH}_2$  et HN), 1,35 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,66 (s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ ).

**Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 74c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 74b on obtient le produit titre. Rdt : 84 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,15 (s, 1 H, OH), 7,24 (m, 7 H, 7 H arom.), 7,04 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,93 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 4,96 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,42 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2,83 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).

20

**Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylique 75c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 5-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 75b on obtient le produit titre. Rdt : 46 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,48 (s, 1 H, 1 OH), 10,65 (s, 1 H, OH), 7,18 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 7,02 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ), 6,80 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,65 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 3,24 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2,62 (m, 4 H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1,71 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

25

**Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 76c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 5-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 76b on obtient le produit titre.

Rdt : 71 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,17 (s, 1 H, OH), 9,22 (s, 1 H), 8,75 (s, 3 H), 7,14 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 7,06 (s, 1 H), 6,89 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 4,49 (s, 2 H), 2,69 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,50 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,71 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

10

**Chlorhydrate d'acide 5-(pipéridin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 77c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 5-(pipéridin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 77b, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,76 (s, 1 H, OH), 7,44 (s, 1 H), 7,12 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 6,94 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 5,39 (s, 2 H), 2,97 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,77 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

20

**Chlorhydrate d'acide 5-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 78c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 5-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 78b, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 72 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,24 (s, 1 H, OH), 10,82 (s, 1 H, OH), 8,12 (s, 2 H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 7,32 (s, 1 H), 7,15 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 6,81 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 5,12 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 2,81 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,78 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,21 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

30

**Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 79d**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 79c, on obtient le produit titre. Rdt : 69 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-

- 5 DMSO) : δ 11,01 (s, 1 OH), 9,57 (s, 1 OH), 7,15 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,28 (d, 1 H, J = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,16 (d, 1 H, J = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 5,60 (s, 2 HN).

**Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 117d**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate

- 10 de méthyle 3u par le 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 117c, on obtient le produit titre. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 9,13 (m, 4 H, 2 OH et NH<sub>2</sub>), 7,48 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,19 (d, 1 H, J = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,86 (d, 1 H, J = 2 Hz, H<sup>7</sup>).

**15 Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 118c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 118b on obtient le produit titre. Rdt : 79 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-

- 20 DMSO) : δ 13,24 (s, 1 H, OH), 10,73 (s, 1 H, OH), 7,24 (m, 6 H, 6 H arom.), 7,10 (s, 1 H, Harom.), 6,83 (s, 1 H, Harom.), 5,24 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2,90 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 119c**

- 25 En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 119b, on obtient le produit titre. Rdt : 64 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,14 (s, 1 H, OH), 10,21 (s, 1 HO), 7,19 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 7,08 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,97 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 5,16 (s, 2 HN), 4,18 (s, 30 1 HO), 3,21 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 121c**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-

5 hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 121b, on obtient le produit titre.

Rdt : 52 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 8,00 (m, 4 H, OH et NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,37 (m, 1 H, Harom), 7,35 (m, 1 H, Harom), 7,03 (s, 1 H<sup>3</sup>), 2,78 (m, 4 H, CH<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>N), 2,50 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

10 **Chlorhydrate d'acide 6-(pyridin-3-yl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 122c**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-(pyridin-3-yl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 122b, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide

15 jaune. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,15 (s, 1 H, OH), 10,45 (s, 1 H, OH), 8,37 (s, 1 H, Harom.), 8,40 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,49 (d, 1 H, *J* = 4 Hz, 1 Harom.), 7,15 (m, 3 H, 3 Harom.), 6,68 (s, 1 H, 1 Harom.), 5,41 (s, 2 HN), 2,80 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

20 **Chlorhydrate d'acide 6-pipéridin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 126c**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 126b, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide

25 jaune. Rdt : 62 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 13,42 (s, 1 H, OH), 10,32 (s, 1 H, OH), 7,01 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,88 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,61 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 5,97 (s, 2 HN), 2,88 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 1,62 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate d'acide 6-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-**  
30 **carboxylique 125c**



En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-(N-pipérazinyl)- 8-amino-4-hydroxy -quinoléine-2-carboxylate de méthyle 125b, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide brun. Rdt : 48 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  10,96 (s, 1 H, OH), 6,98 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,86 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 6,72 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 5,90 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}$ ), 2,89 (m, 4 H, 2  $\text{NCH}_2$ ), 2,20 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ).

#### Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 32d

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32c, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide pourpre. Rdt : 61 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  12,42 (s, 1 H, OH), 11,82 (s, 1 H, OH), 8,00 (s, 3 H,  $\text{NH}_3^+$ ), 7,23 (d, 1 H, Harom.), 7,01 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 6,83 (d, 1 H, Harom.), 5,20 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}$ ).

#### 6-(N-anilino)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 33c

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 6-(1-anilino)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 33b, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 81 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  13,14 (s, 1 H, OH), 9,51 (s, 1 H, OH), 8,24 (s, 1 H, 2 $\text{NH}^+$ ), 7,78 (m, 1 H, 1 Harom.), 7,45 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,36 (m, 4 H, 4 Harom.), 7,20 (m, 2 H, 2 Harom.), 4,72 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

#### Acide 8-amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique 92d

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92c, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7,97 (s, 1H arom.), 7,61-7,51 (m, 6H arom.), 7,26 (d, 2H,  $J = 8$ Hz, 2H arom.), 3,70 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

**Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 93c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 93b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (large s, 1H, OH), 7,96 (s, 1H arom.), 7,58-7,55 (m, 2H arom.), 7,24-7,20 (m, 1H arom.), 3,10 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,69-1,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,31-1,23 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 0,96 (t, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**10 Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 94c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 94b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 72%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,98 (s, 1H arom.), 7,55-7,17 (m, 8H arom.), 3,45-3,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,07-2,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-amino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 95c**

20 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 95b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,13 (larges, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 8,03 (s, 1H arom.), 7,62-7,59 (m, 2H arom.), 7,28-7,26 (m, 1H arom.), 3,19 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 2,93 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 2,04-1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 96c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 96b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03 (s, 1H arom.), 7,62-7,59 (m, 2H arom.), 7,28-7,26 (m, 1H arom.), 6,15 (larges, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 3,51 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 3,15 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,89-1,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 97c**

10 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 97b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,01(s, 1H arom.), 7,66-7,57 (m, 2H arom.), 7,30 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,93 (s, 1H, NH), 6,69 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,34 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 99c**

20 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 99b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,10 (large s, 2H, OH), 7,56-54 (m, 3H arom.), 7,29-7,27 (m, 1H arom.), 3,89-387 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 3,55-3,53 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

25

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 100c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 100b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN

30

(200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,09 (lage s, 1H, OH), 8,84 (lage s, 1H, OH), 7,56-48 (m, 3H arom.), 7,33-7,29 (m, 1H arom.), 3,62-3,60 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1,82-1,78 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

5 Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 101c

En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par la 8-amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 101b on obtient de la même façon le produit  
10 titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,75 (lage s, 4H,  $\text{NH}_2 + 2 \times \text{OH}$ ), 7,69-53 (m, 4H arom.), 3,33-3,30 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1,77-1,59 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

15 Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 108b

En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par la 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 108a on obtient de la même façon le produit  
20 titre. Rdt : 89%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9,47 (lage s, 2H,  $\text{NH} + \text{OH}$ ), 7,91 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,59 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,44 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,84 (s, 1H arom.), 3,39-3,32 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 3,29-3,26 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

25 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 110c

En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par la 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 110b on obtient de la même façon le  
30 produit titre. Rdt : 65%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,38 (lage s, 1H,

COOH), 7,62-7,48 (m, 3H arom.), 7,21 (m, 1H arom.), 3,86-3,3,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,29-3,26 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 2,86 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique 111c**

5 En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g par la 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 111a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,54 (large s, 2H, OH), 8,01 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,60 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,45-7,14 (m, 7H arom.), 3,41 (t, 2H, J = 6,5Hz, CH<sub>2</sub>), 2,98 (t, 2H, J = 6,5Hz, CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 8**

**Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 3y**

Dissoudre la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a (300mg, 0,97 mmole) dans un mélange 1/1 de THF/eau (20ml). Rajouter à cette solution l'hydroxyde de lithium hydraté (216mg, 5,1mmole). Laisser tourner à température ambiante une nuit. Evaporer le THF puis refroidir le milieu à 0°C. Acidifier à pH = 2 avec une solution d'acide chlorhydrique concentré. Filtrer le précipité formé. Rdt : 30%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,90 (très large s, 2H, COOH, OH), 7,70-7,29 (m, 8H arom.), 6,67 (s, 1H arom.), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique 4f**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 5f, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,84 (large s, 1H, COOH), 8,37 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 8,06 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,44 (m, 1H arom.), 7,12 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 6,90 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 6,57 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 30a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 29a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (très large s, 2H, COOH et OH), 7,96 (large s, 1H, NH), 7,44-6,61 (m, 9H arom.), 4,55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique 16a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, MeOD) : δ 8,25 (s, 1H, H arom.), 7,97 (m, 3H arom.), 7,55 (m, 3H arom.), 7,35 (d, 1H, J = 7Hz, H arom.), 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**15 Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique 42c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 42b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 8,09 (d, 1H, J = 1,86Hz, H arom.), 7,98 (d, 1H, J = 1,86Hz, 1H, H arom.), 7,06 (large s, 1H arom.), 3,15-3,02 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,29 et 1,26 (2s, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Acide 5,7-Dichloro-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 44d**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 5,7-dichloro-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44c, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 10,90 (large s, 1H, OH), 7,64 (s, 1H arom.), 7,42 (large s, 1H arom.).

**30 Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 46a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3k, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 7,76 (d, 1H arom.), 7,61-7,57 (m, 3H arom.), 7,49-7,40 (m, 3H arom.), 6,72 (large s, 1H arom.), 5,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique 50c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzyloxy-7-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 50b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) : δ 7,83-7,79 (d, 1H arom.), 7,70-7,65 (d, 1H arom.), 7,63-7,52 (m, 2H arom.), 7,47-7,34 (m, 3H arom.), 6,85 (large s, 1H arom.), 5,32 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**15 Acide 3-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 52c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 3-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 52b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 44%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) : δ 12,02 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 10,94 (s, 1H, OH), 7,60-7,59 (dd, 1H, J = 1Hz et J = 8Hz, 1H arom.), 7,29-7,21 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,17-7,12 (dd, 1H, J = 1Hz et J = 8Hz, 1H arom.).

**Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 53a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 52b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 12,06 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7,70-7,68 (m, 1H arom.), 7,58-7,55 (m, 2H arom.), 7,45-7,30 (m, 5H arom.), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**Acide -3,7-dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 56c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 3,7-dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 56b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 72%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 12,26 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H ou OH), 10, 62 (large s, 1H, OH), 7,64-7,48 (m, 2H arom.).

**Acide 8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylique 59c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle 59b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%.  
10 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) : δ 13,82 (large s, 1H, COOH), 12,84 (large s, 1H, NH), 10,46 (s, 1H, OH), 7,46 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,79-6,75 (d, 2H, J = 8Hz, 2H arom.).

15

**Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-yl]acétique 60c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-yl]ène]acétate d'éthyle 60b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
20 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,19 (s, 1H, OH), 9,84 (large s, 1H, NHCO), 7,30-7,22 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,71-6,67 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,69-6,65 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 2,41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 63c**

25 En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 63b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,83 (large s, 2H, COOH et OH), 8,64-8,58 (m, 2H arom.), 7,51 (s, 1H arom.).

30



**Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique 64b**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 64a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,80 (large s, 2H, COOH et OH), 8,77-8,65 (m, 2H arom.), 7,93-7,89 (m, 2H arom.), 7,60-7,48 (m, 4H arom.).

**Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 65d**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65c, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
10 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA) : δ 8,24 (s, 2H arom.), 7,47 (s, 1H arom.), 7,24 (m, 5H arom.), 3,18-2,99 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 66b**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 3-bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 66a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
15 57%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,52-8,48 (m, 1H arom.), 8,37-8,34 (m, 1H arom.), 7,69-7,61 (m, 1H arom.).  
20

**Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique 67c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 67b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
25 56%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,86-8,83 (m, 1H arom.), 8,47-8,44 (m, 1H arom.), 8,20-8,18 (m, 2H arom.), 7,98 (m, 1H arom.), 7,61-7,53 (m, 3H arom.).

**Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 69d**  
30

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, MeOD) : δ 8,31 (m, 1H arom.), 8,13 (m, 1H arom.), 7,17 (m, 1H arom.), 2,89-2,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,39-1,34 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

#### Acide 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 36c

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par le 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 36b, on obtient le produit titre. Rdt : 91 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,61 (s, 1 OH), 10,81 (s, 1 OH), 7,93 (d, 1 H, J = 8 Hz, 1 H<sup>5</sup>), 7,62 (t, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 7,48 (d, 1 H, J = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 7,07 (s, 1 H<sup>3</sup>).

#### Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate 37c

En remplaçant dans l'exemple 8, le par 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 37b on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 90 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 14,70 (s, 1 OH), 13,28 (s, 1 OH), 8,50 (s, 1 H, 1 NH), 8,32 (d, 1 H, J = 8 Hz, Harom.), 8,29 (d, 1 H, J = 8 Hz, Harom.), 7,99 (s, 1 H, 1 NH), 7,49 (t, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 6,69 (s, 1 H<sup>3</sup>).

#### 20 Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 45c

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par 3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45b on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 51 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 7,40 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 7,21 (t, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 6,98 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>5</sup>), 3,39 (s, 2 H, 2 HN).

#### Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate 35c

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 35b on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 93 %.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 13,19 (s, 1 OH), 12,80 (s, 1 OH), 8,45 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 8,37 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>5</sup>), 7,71 (t, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 7,50 (s, 1 H<sup>3</sup>).

#### Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 73c

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 73b on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,91 (s, 1 H, OH), 9,95 (s, 1 H, OH), 7,21 (m, 5 H, 5 H arom.), 7,18 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,10 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,00 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 5,23 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

#### Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 123c

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 123b on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,58 (s, 1 H, OH), 11,40 (s, 1 H, OH), 7,28 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 6,89 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 6,78 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 5,02 (s, H<sub>2</sub>N), 2,60 (t, 4 H, J = 7 Hz, 2 CH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

#### 25 Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 120c

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par le 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 120b, on obtient le produit titre. Rdt : 42 %.

<sup>1</sup>H RMN (300

MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  12,01 (s, 1 OH), 6,28 (s, 1 H, H<sup>5</sup>), 7,24 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,86 (s, 1 H, H<sup>7</sup>), 6,63 (s, 2 HN).

**5 Chlorhydrate d'acide 6-N-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 124b**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par le 6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 124a, on obtient le produit titre.

Rdt : 86 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,96 (s, 1 OH), 8,30 (d, 1 H,  $J$  = 2 Hz, 1 Harom.), 7,70 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,50 (m, 6 H, 6 Harom.), 6,63 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 3,68 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>N), 3,34 (m, 5 H, 1 H et 2 CH<sub>2</sub>N).

**Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 41d**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par le 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 41c, on obtient le produit titre. Rdt : 66 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  8,23 (d, 2 H,  $J$  = 8 Hz, 2 Harom.), 7,75 (t, 1 H,  $J$  = 8 Hz, 1 H<sup>6</sup>), 7,51 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 3,26 (s, 6 H, 2 NCH<sub>3</sub>).

**20 Acide 4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique 85e**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par 4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85d, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12,81(s, 1H, COOH), 10,18 (large s, 1H, OH), 8,55 (t, 1H,  $J$  = 5,6Hz, NHCO), 8,08(s, 1H arom.), 7,85-7,18 (m, 8H arom.), 3,39-3,31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1,99-1,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique 86d**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par la 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-

carboxylate de méthyle 86c, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,58(s, 1H, COOH), 11,65 (large s, 1H, OH), 7,73 (s, 1H arom.), 7,73 (s, 1H arom.), 7,51-7,41 (m, 5H arom.), 7,18 (s, 1H arom.), 6,62 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

5

### EXEMPLE 9

#### Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique 4c

- 10 Dissoudre la soude (630mg, 15,8mmole) dans le méthanol (60ml). Ajouter à cette solution le 2-amino-3-benzyloxy-4-bromobenzaldéhyde (600mg, 1,96mmole) et l'acide pyruvique (0,27ml, 3,88mmole). Chauffer ce mélange à 60°C pendant une nuit sous atmosphère d'azote. Laisser refroidir et évaporer le méthanol. Reprendre le résidu huileux rouge dans l'eau et laver avec l'acétate d'éthyle. Reprendre la
- 15 phase organique, ajuster à pH = 2 avec une solution d'acide chlorhydrique concentré. Filtrer le précipité formé. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 13,57 (large s, 1H, COOH), 8,61 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 8,19 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,90 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,78 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,68 (m, 2H arom.), 7,39 (m, 3H arom.), 5,61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

20

### EXEMPLE 10

#### 8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5d

- 25 Dans un ballon sec sous argon, dissoudre l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c (300mg, 0,84mmole) dans le DMF sec (10ml). A température ambiante, rajouter NaH (37mg, 0,93mmole). Laisser tourner pendant 10mn, puis ajouter à ce mélange goutte à goutte le bromure de benzyle (0,11ml, 0,92mmole). Laisser réagir pendant une nuit, puis évaporer le DMF. Reprendre le résidu huileux dans l'acétate d'éthyle et laver à l'eau. Sécher les phases
- 30 organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer et évaporer les solvants. Purifier le brut réactionnel

par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : Hex/AcOEt, 4/1 et 3/1.  
Rdt : 85%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,25 (m, 2H arom.), 7,78 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,61 (m, 4H arom.), 7,49 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,36 (m, 6H arom.), 5,65 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,53 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).

5

#### **8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5a**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c par l'acide 8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 78%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,25 (m, 2H arom.), 8,23-7,52 (m, 5H arom.), 7,39-7,38 (m, 7H arom.), 7,14 (m, 1H arom.), 5,51 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).

10

#### **4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a'**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c par 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine carboxylate de méthyle 42b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,31-8,26 (dd, 1H arom.), 8,13-8,09 (dd, 1H arom.), 7,75 (s, 1H arom.), 7,52-7,3540(m, 6H arom.), 5,38 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,08 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

15

#### **4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47a**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c par l'acide 8-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 3x, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,29-8,25 (dd, 1H arom.), 8,13-8,09 (dd, 1H arom.), 7,71 (s, 1H arom.), 7,59-7,35 (m, 11H arom.), 5,53 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,37 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).

20

25

#### **4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c par l'acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-

30

carboxylique 46a, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 61%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00 (d, 1H arom.), 7,71 (s, 1H arom.), 7,64-7,34 (m, 15H arom.), 7,27-7,25 (d, 1H arom.), 5,48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### 4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 50d

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c par l'acide 8-benzyloxy-7-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 50c, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 99%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,90-7,87 (d, 1H arom.), 7,72-7,68 (d, 1H arom.), 7,71 (s, 1H arom.), 7,65-7,28 (m, 15H arom.), 5,58 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### 3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 53b

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c par l'acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 53a, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 99%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,62-7,31 (m, 17H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### 6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65a

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 4c par le 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 63b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,63-8,62 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 8,23-8,22 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 7,80 (s, 1H arom.), 7,50-7,44 (m, 5H arom.), 5,39 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 67a**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par l'acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **66b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,62-8,58 (m, 1H arom.), 8,03-8,00 (m, 1H arom.), 7,52-7,40 (m, 6H arom.), 5,56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c**

En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par le 5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **72b** on obtient le composé titre. Rdt : 94 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,98 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 7,85 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,82 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>5</sup>), 7,61 (m, 2 H arom.), 7,50 (m, 3 H arom.), 5,46 (s, 2 H benz.), 4,07 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e**

En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par le 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31b** on obtient le composé titre. Rdt : 95 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,65 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 8,21 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 7,83 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,53 (m, 5 H arom.), 5,44 (s, 2 H benz.), 4,08 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**4-(N-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 38b**

En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par 4-(toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15c** et le bromure de benzyle par l'iodométhane on obtient le composé titre. Rdt : 89 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,73 (dd, 1 H, *J* = 2 et 9 Hz, H arom.), 8,16 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H arom.), 7,81 (dd, 1 H, *J* = 8 et 9 Hz, H<sup>6</sup>),



7,56 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 7,52 (AB, 2 H,  $J = 7$  Hz, 2 Htosyl), 7,35 (AB, 2 H,  $J = 7$  Hz, 2 Htosyl), 4,01 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> tosyl), 2,50 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 41a**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par le 4-benzyloxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle et le bromure de benzyle par l'iodure de méthyle, on obtient le produit titre. Rdt : 25 %.
- <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7,82 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 9 Hz, Harom.), 7,65 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 7,5 (m, 6 H, 6 Harom.), 7,09 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, H<sup>6</sup>), 5,32 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,19 (s, 6 H, 2 NCH<sub>3</sub>).
- 10

**EXEMPLE 11**

**8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5b**

- 15 Dissoudre 0,74g (2 mmoles) de 8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5a dans 25 ml de dichlorométhane. Refroidir à -10°C et ajouter par petites spatules, sans que la température ne dépasse -5°C, 0,90g (2,2 mmoles) de 2,4,4,6-tetrabromocyclohexa-2,5-dienone. Laisser remonter à la température ambiante et agiter pendant une nuit. Evaporer à sec et chromatographier sur colonne de gel de
- 20 silice éluant : AcOEt/Hex : 1/3 pour obtenir le composé titre. Rdt : 86%.
- <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,66 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.), 8,33 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.) 7,81 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 7,56 (m, 4H arom.), 7,40-7,30 (m, 6H arom.), 7,06 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 5,55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

25 **8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 5c**

En remplaçant dans l'exemple 11, la 8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5a par la 8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 89%.

<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,63 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.), 8,31 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.) 7,82 (d, 1H,  $J = 8$ Hz,

1H arom.), 6,97 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### EXEMPLE 12

5

##### 4-Chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8a

Dissoudre 0,932 (4 mmoles) de 4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle dans 2 ml de  $\text{POCl}_3$  et chauffer à reflux pendant 2 heures. Laisser refroidir et verser sur un mélange eau-glace. Extraire deux fois à l'AcOEt, laver  
10 avec une solution saturée de NaCl, sécher sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et évaporer à sec. Chromatographier sur colonne de silice éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pour obtenir le composé titre. Rdt : 67%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,33 (s, 1H arom.), 7,85 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,85 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,16 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

15

##### 4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8b

En remplaçant dans l'exemple 12, la 4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 73%.  $^1\text{H}$ -RMN  
20 (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,32 (s, 1H arom.), 7,83 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,60-7,36 (m, 6H arom.), 7,17 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,46 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

##### 4-Chloro-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8c

25 En remplaçant dans l'exemple 12, la 4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2r on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 100%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,53 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,40 (s, 1H arom.), 8,17 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,84 (m, 1H arom.), 4,07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

30

## EXEMPLE 13

**8-Benzoyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11**

Dissoudre 1,11g (3,8 mmoles) de 4-hydroxy-8-benzoyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a dans 30 ml de dichlorométhane. Ajouter 2,2 ml (26 mmoles) de pyridine. Refroidir à 0°C et ajouter par petites quantités 5 ml (30 mmoles) d'anhydride triflique. Laisser remonter à la température ambiante et agiter pendant 2 heures. Ajouter une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et extraire au dichlorométhane. Laver avec une solution saturée de NaCl, sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporer à sec. Chromatographier sur colonne de gel de silice avec l'éluant : AcOEt/Hex : 1/4 pour obtenir le composé titre. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,20 (s, 1H arom.), 7,68-7,24 (m, 8H arom.), 5,48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**15 8-Nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a**

En remplaçant dans l'exemple 13, la 4-hydroxy-8-benzoyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2r on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,38-8,23 (m, 3H arom.), 7,93 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

## EXEMPLE 14

**25 4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-benzoyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18g**

Dissoudre 300mg de 4-hydroxy-6-bromo-8-benzoyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l (0,77mmole) dans 7 ml de diméthylformamide dégazé. Ajouter 40mg de tétrakistriphénylphosphine palladium(0) (0,035mmole), 383mg de tripotassium phosphate (1,7mmoles, 2,26g), 235mg d'acide 4-méthoxybenzène

boronique (1,55mmoles, 2 $\text{eq}$ ). Chauffer 16 heures à 115°C, ajouter de l'eau plus de la glace, agiter une heure puis filtrer. Chromatographier le solide sur colonne de gel de silice avec l'éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  :9/1 pour obtenir le composé titre.

Rdt : 30%.  $^1\text{H}$ -RMN (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,46 (large s, 1H, OH), 8,1 (m, 1H arom.), 7,60-7,39 (m, 8H arom.), 7,01-6,97 (m, 3H arom.), 5,36 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 4-Hydroxy-8-benzyloxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18a

Au départ de la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 49%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,55 (large s, 1H, OH), 7,62-7,04 (m, 11H arom.), 7,02 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 6,54 (s, 1H arom.), 5,44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,08 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)- 8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18i

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-méthylbenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 30%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,47 (large s, 1H, OH), 8,15 (m, 1H arom.), 7,73-7,30 (m, 9H arom.), 7,21-7,17 (m, 1H arom.), 7,01 (m, 1H arom.), 5,36 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### 4-Hydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18m

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3,4-dichlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,47 (large s,

1H, OH), 8,05 (s, 1H arom.), 7,92 (s, 1H arom.), 7,76-7,72 (m, 3H arom.), 7,60-7,58 (m, 2H arom.), 7,47-7,45 (m, 3H arom.), 6,60 (s, 1H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

5 **8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18o**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-pyridine boronique 1,3-propanediol cyclique ester, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 56%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,97 (large s, 1H, OH), 8,58 (m, 1H arom.), 8,17 (m, 1H arom.), 7,94 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 1H arom.), 7,58-7,47 (m, 7H arom.), 6,56 (s, 1H arom.), 5,52 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15 **4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18k**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-chlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,50 (large s, 1H, OH), 8,10 (m, 2H arom.), 7,71-7,64 (m, 2H arom.), 7,56-7,35 (m, 7H arom.), 7,02 (m, 1H arom.), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18f**

25 Au départ de la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,46 (large s, 1H, OH), 7,90 (m, 1H arom.), 7,80 (m, 2H arom.), 7,60 (m, 1H arom.), 7,61-7,53 (m, 3H arom.), 6,73 (m, 1H arom.), 4,14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18q**

En remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par le méthyléthylène catécholborane on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :

- 5 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,45 (large s, 1H, OH), 7,79 (m, 1H arom.), 7,12 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 6,45-6,36 (m, 2H vinyliques), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,94-1,91 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

**8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18t**

- 10 Au départ de la 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5c et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 59%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,38 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 8,19 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,56-7,44 (m, 6H arom.), 7,16 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.),  
15 4,14(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 9b**

- Au départ de la 4-chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8a et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,19 (m, 1H arom.), 7,55-7,52 (m, 7H arom.), 7,11 (m, 1H arom.), 4,13(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).
- 20

**8-Méthoxy-4-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 9c**

- 25 Au départ de la 4-chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8a et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-chlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,16 (s, 1H arom.), 7,56-7,48 (m, 7H arom.), 7,11 (m, 1H arom.), 4,13(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 43a**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 21 et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide furan-2-boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 59%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,45 (large s, 1H, OH) 8,18 (s, 1H arom.), 7,54-7,40 (m, 7H arom.), 6,98 (d, J = 1,89Hz, 1H arom.), 6,78 (d, J = 3,45Hz, 1 H arom.), 6,51 (dd, J = 1,86Hz et J = 3,42Hz, 1H arom.), 5,35(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 46c**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-chlorophényl boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87-7,86 (d, 1H arom.), 7,74 (s, 1H arom.), 7,62-7,28 (m, 20H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 48a**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-chlorophényl boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00-7,99 (d, 1H arom.), 7,74 (s, 1H arom.), 7,68-7,28 (m, 20H arom.), 5,50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,39 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 50e**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-7-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 50d et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,10-8,07 (d, 1H arom.), 7,72 (s, 1H arom.),

7,66-7,37 (m, 16H arom.), 7,18-7,15 (m, 5H arom.), 5,52 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,39 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,21 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 51a**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-méthoxyphényl boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,96 (d, 1H arom.), 7,70 (s, 1H arom.), 7,57-7,33 (m, 20H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 53c**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-3-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 53b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,74-7,71 (d, 1H arom.), 7,56-7,28 (m, 17H arom.), 7,10-7,07 (m, 5H arom.), 5,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,13 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,60 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

20

**8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 64a**

Au départ de la 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 63b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO<sub>6</sub>) : δ 12,60 (large s, 1H, OH), 8,78 (s, 1H arom.), 8,66 (s, 1H arom.), 7,68-7,48 (m, 5H arom.), 6,77 (s, 1H arom.), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 73a**



En remplaçant dans l'exemple 14 le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c et en remplaçant l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide phényl boronique on obtient le produit titre. Rdt : 74 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 7,42 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>5</sup>), 7,24 (m, 8 H, 8 Harom.), 7,73 (m, 2 H, 2 Harom.), 5,01 (s, 2 H benz.), 5,04 (s, 2 H, 2 H benz.).

**7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34d**

10 En remplaçant dans l'exemple 14 le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34c et en remplaçant l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide phényl boronique on obtient le produit titre. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,61 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 7,57 (s, 1 Harom.), 7,48 (m, 5 Harom.), 7,41 (m, 11 Harom.), 5,49 (s, 2 H benz.), 5,37 (s, 4 H, 2 NH et 2 H benz.).

**5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 81a**

20 Au départ de la 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 5c et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-chlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 74%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,32 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1H arom.), 8,19 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1H arom.), 7,53-7,36 (m, 5H arom.), 7,15 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 4,14(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 88a**

30 Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par

l'acide 3,5-dichlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 45%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,97 (s, 1H arom.), 7,74 (s, 1H arom.), 7,63-7,36 (m, 19H arom.), 5,50 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,47 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,30 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).

5

#### 4,8-Dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 89a

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par  
10 l'acide 4-fluorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,97 (s, 1H arom.), 7,73 (s, 1H arom.), 7,59-7,13 (m, 20H arom.), 5,50 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,46 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,38 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).

#### 15 8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92b

Au départ de la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit  
20 titre. Rdt : 47%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,27 (s, 1H arom.), 8,23-8,10 (m, 2H arom.), 7,71-7,54 (m, 6H arom.), 4,07 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### EXEMPLE 15

#### 25 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20a

Dissoudre 300mg (0,96mmole) de 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k dans 8ml d'acétonitrile dégazé. Ajouter 33mg d'iodure de cuivre (0,17mmole), 19mg de chlorure de palladium(II) (0,107mmole, 0,11éq), 65mg (0,247mmole, 0,25mmole) de triphénylphosphine, 352 $\mu\text{l}$  de  
30 phénylacétylène (9,6mmoles, 10éq) et 1,84ml de triéthylamine. Chauffer 16

heures à 50°C, évaporer à sec et chromatographier éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 9/1 pour obtenir le composé titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,42 (large s, 1H, OH), 8,11 (s, 1H arom.), 7,56 (m, 2H arom.), 7,39-7,37 (m, 3H arom.), 7,20 (s, 1H arom.), 6,98 (s, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 on obtient le produit titre. Rdt : 52%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,40 (s, 1H arom.), 7,98 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,70-7,58 (m, 5H arom.), 7,46-7,36 (m, 6H arom.), 7,16 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**15 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12b**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 34%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,28 (m, 1H arom.), 7,85 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,82-7,34 (m, 6H arom.), 7,13 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,90 (large s, 1H, NH), 4,31 (d, 2H, J = 6Hz, CH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,49 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

25

**8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12c**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant le phénylacétylène par

30

l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre.

Rdt : 68%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,32 (s, 1H arom.), 7,86 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,54-7,34 (m, 11H arom.), 7,14 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,45 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,76 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,57 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

5

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20b**

En remplaçant dans l'exemple 15, le phénylacétylène par le 1-heptyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 47%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,38

10 (large s, 1H, OH), 7,96 (m, 1H arom.), 7,07 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,42 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,42 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ), 0,94 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20c**

15

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,42 (large s, 1H, OH), 7,99 (m, 1H arom.), 7,45 (m, 5H arom.), 7,16 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 5,27 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,18-4,15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,45 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

20

**8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d**

25

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 73%.

30

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,41 (large s, 1H, OH), 8,04 (m, 1H arom.), 7,45-

7,38 (m, 10H arom.), 7,19 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 5,27 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,69 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Benzoyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47b**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 4-benzoyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47a et en remplaçant le phénylacétylène par le 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,21-8,19 (d, 1H arom.), 7,90-7,87 (d, 1H arom.), 7,70 (s, 1H arom.),  
10 7,58-7,38 (m, 11H arom.), 5,50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,62-2,57 (t, 2H, CC-CH<sub>2</sub>), 1,69-1,51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0,99-0,94 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzoyloxy-6-(3-benzoyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 49a**

- 15 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 4,8-dibenzoyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,98-7,97 (d, 1H arom.), 7,72 (s, 1H arom.),  
20 7,56-7,33 (m, 20H arom.), 7,18-7,17 (d, 1H arom.), 5,49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>), 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzoyloxy-7-(3-benzoyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 54a**

- 25 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 4,8-dibenzoyloxy-7-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 50c et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 38%.  
30 <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97-7,92 (d, 1H arom.), 7,69 (s, 1H arom.),

7,57-7,23 (m, 21H arom.), 5,68 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 55a**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 4,8-dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 50c on obtient le produit titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,99-7,94 (d, 1H arom.), 7,69-7,27 (m, 22H arom.), 5,73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,52 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

10

**4-Benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65b**

- En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 6-bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65a, on obtient le produit titre. Rdt : 66%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,60 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 8,26-8,25 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 7,80 (s, 1H arom.), 7,60-7,39 (m, 10H arom.), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

- 20 **4-Benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 67b**

- En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 67a, on obtient le produit titre. Rdt : 9%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,63-8,58 (m, 1H arom.), 8,17-8,13 (m, 1H arom.), 7,97-7,41 (m, 11H arom.), 5,61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 6-bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65a, on obtient le produit titre. Rdt : 27%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,24 (large s, 1H, OH), 8,60 (m, 1H arom.), 8,02 (m, 1H arom.),  
5 7,01 (m, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0,27 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 57a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a et en remplaçant le phénylacétylène par le triméthylsilylacétylène on obtient le produit titre. Rdt : 46 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,65 (dd, 1 H, *J* = 1 et 8 Hz, Harom.), 8,12 (dd, 1 H, *J* = 1 et 8 Hz, Harom.), 7,83 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 7,80 (m, 1 H, OH), 4,14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

15

**3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 68a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a on obtient le produit titre. Rdt : 63 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,65 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, Harom.), 8,11 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H arom.), 7,85 (m, 2 H, Harom. et OH), 7,55 (m, 3 Harom.), 4,16 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

20

**3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 70a**

25

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-benzyloxyprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 43 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,54 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 8,10 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H arom.), 7,81

30

(t, 1 H,  $J=8$  Hz,  $H^6$ ), 7,40 (m, 10H, 10 Harom.), 5,57 (s, 2 H,  $CH_2$ benz.), 4,80 (s, 2 H,  $CH_2$ benz.), 4,70 (s, 2 H,  $CH_2O$ ).

**3-(3'-N-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-**

**5 quinoléine-2-carboxylate de benzyle 71a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-N-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 43 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8,48 (d, 1 H,  $J=8$  Hz, Harom.), 8,08 (d, 1 H,  $J=8$  Hz, H arom.), 7,76 (t, 1 H,  $J=8$  Hz, Harom.), 7,46 (m, 5 Harom.), 5,54 (s, 2 H,  $CH_2$ benz.), 5,05 (s, 1 H, 1 NH), 4,63 (d, 2 H,  $J=6$  Hz,  $CH_2N$ ), 1,49 (s, 9 H, 3  $CH_3$ ).

**15 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 74a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c on obtient le produit titre. Rdt : 97 %.  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  8,03 (d, 1 H,  $J=8$  Hz,  $H^7$ ), 7,90 (d, 1 H,  $J=8$  Hz,  $H^6$ ), 7,86 (s, 1  $H^3$ ), 7,56 (m, 2 Harom.), 7,32 (m, 6 Harom.), 7,05 (m, 2 Harom.), 5,46 (s, 2 H benz.), 4,08 (s, 3 H,  $OCH_3$ ).

**25 5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 74a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-benzyloxyprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 59 %.  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  7,94 (d, 1 H,  $J=8$  Hz, 1 Harom.), 7,79 (s, 1  $H^3$ ), 7,74 (d, 1 H,  $J=8$



Hz, 1 Harom.), 7,51 (m, 2 Harom.), 7,32 (m, 8 Harom.), 5,33 (s, 2 Hbenz.), 4,49 (s, 2 Hbenz.), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>O).

**5-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-**

**5 quinoléine-2-carboxylate de méthyle 75a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 89 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,92 (d, 1 H, J = 8 Hz, 1 Harom.), 7,79 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,72 (d, 1 H, J = 8 Hz, 1 Harom.), 7,57 (m, 2 Harom.), 7,49 (m, 3 Harom.), 5,33 (AB, 2 H, H = 6 Hz, 2 Hbenz.), 4,05 (m, 1 HN), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,65 (d, 2 H, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1,44 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

**15 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 118a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e on obtient le produit titre. Rdt : 85 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,58 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 8,20 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 7,80 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,49 (m, 5 Harom.), 5,41 (s, 2 Hbenz.), 4,07 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 119a**

**25** En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-benzyloxyprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 87 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,51 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 8,07 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.),

7,79 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,44 (m, 10 Harom.), 5,39 (s, 2 Hbenz.), 4,69 (s, 2 Hbenz.), 4,69 (s, CH<sub>2</sub>O), 4,02 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

5 **6-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 121a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 87 %. <sup>1</sup>H  
10 RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,48 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 8,06 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 7,78 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,50 (m, 5 Harom.), 5,38 (s, 2 Hbenz.), 4,82 (m, 1 HN), 4,19 (d, 2 H, J = 5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1,68 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

15 **6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 122a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-pyridylacétylène on obtient le produit titre. Rdt : 95 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  
20 CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,83 (s, 1 Harom.), 8,63 (m, 2 Harom.), 8,20 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 7,87 (dt, 1 H, J = 2 et 8 Hz, 1 Harom.), 7,82 (s, 1 Harom.), 7,48 (m, 5 Harom.), 7,34 (dd, 1 H, J = 5 et 8 Hz, 1 Harom.), 5,42 (s, 2 Hbenz.), 4,06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

25 **6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 123a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e et en remplaçant le phénylacétylène par le 5-cyanopent-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 91 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz,  
30

CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,46 (s, 1 Harom.), 8,06 (s, 1 Harom.), 7,78 (s, 1 Harom.), 7,49 (m, 5 Harom.), 5,39 (s, 2 Hbenz.), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,64 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,01 (t, 2 H, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>).

5 **8-Benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 80a**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 8-benzyloxy-5-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 5b on obtient le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,85-8,80 (d, 1H arom.), 8,35-8,31 (d, 1H arom.), 8,30-7,38 (m, 16H arom.),  
10 7,15-7,11 (d, 1H arom.), 5,53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**8-Benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 83a**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant le phénylacétylène par le  
15 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,26 (s, 1H arom.), 7,87 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,57-7,27 (m, 6H arom.), 7,12 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,60 (t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 1,75-1,54 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,01 (t, 3H, J =  
20 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-Benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 84a**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant le phénylacétylène par le  
25 5-benzyloxy-pent-1-ynyl on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,24 (s, 1H arom.), 7,3 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 7,54-7,27 (m, 11H arom.), 7,12 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,44 (s, 2H,

OCH<sub>2</sub>), 4,57 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (t, 2H, *J* = 6Hz, CH<sub>2</sub>), 2,74 (t, 2H, *J* = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 2,05-1,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**8-Benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-**

**5 quinoléine-2-carboxylate de méthyle 90a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 50c et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 47%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,13 (large s, 1H, OH), 7,94 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,40-7,28 (m, 6H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 5,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,23 (d, 2H, *J* = 6Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,47 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-7-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 91a**

15 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par le 4,8-dibenzyloxy-7-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 50c et en remplaçant le phénylacétylène par le 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,90 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,66-7,28 (m, 17H arom.), 5,61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,52 (t, 2H, *J* = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 20 1,62-1,53 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0,96 (t, 3H, *J* = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 93a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a et en remplaçant le phénylacétylène par le 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,15 (s, 1H arom.), 7,58-7,41 (m, 2H arom.), 6,96 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,18 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,59 (t, 2H, *J* = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,74-1,49 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0,99 (t, 3H, *J* = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 94a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,33 (s, 1H arom.), 7,73-7,45 (m, 7H arom.), 7,01 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,18 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

10 **8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 95a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,52 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 8,34 (s, 1H arom.), 8,13 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,76 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 4,98 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,34 (d, 2H, J = 6Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,51 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

20

**4-(3-Benzoyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 96a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 40%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,52 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 8,38 (s, 1H arom.), 8,13 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,77 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,42-7,36 (m, 5H arom.), 4,76 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

30

**4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 97a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a et en remplaçant le phénylacétylène par la N-acétyl propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,30 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,15 (s, 1H arom.), 8,07 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,75 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,70 (s, H, NH), 4,49 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,38 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

10

**4-Benzoyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 111a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k par la 8-bromo-4-benzoyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 47a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,29 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,76-7,39 (m, 11H arom.), 7,38 (s, 1H arom.), 5,38 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

15

**EXEMPLE 16**

**20 8-Benzoyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 23a**

Au 4-hydroxy-6-bromo-8-benzoyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l (282mg, 0,726mmole) dans le tétrahydrofurane dégazé (10ml) ajouter le bromure de benzylzincique (0,5M/THF, 7,26ml) et le tétrakistriphénylphosphine palladium(0). Chauffer à 50°C pendant quatre heures, évaporer à sec. Reprendre dans l'acétate d'éthyle, laver avec une solution d'acide chlorhydrique 2N, laver à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer, évaporer à sec. Triturer dans le diéthyléther, filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 49%.  $^1\text{H}$ -RMN (300MHz, méthanol- $d_4$ ) :  $\delta$  7,84 (m, 1H arom.), 7,70-7,15 (m, 10H arom.), 7,03 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 5,35 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,08 (m, 5H,  $\text{OCH}_3$  et  $\text{CH}_2$ ).

30

## EXEMPLE 17

**4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21d**

Au 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d (132mg, 0,246mmole) solubilisé dans le dichlorométhane, le méthanol ou l'acide acétique dégazé (15ml), ajouter le palladium sur charbon (10%) (30mg) puis placer le tout sous hydrogène, à 30 psi pour la nuit. Filtrer sur célite, laver deux fois avec  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 8/2 puis évaporer à sec. Triturer dans le diéthyl éther et filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H}$ -RMN (200MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  7,56 (s, 1H arom.), 7,02 (m, 2H arom.), 4,06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,60 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,77 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,89 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21c**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par le 8-benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20e on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,68 (large s, 1H, OH), 7,60 (m, 1H arom.), 7,08 (m, 1H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 4,83 (large s, 1H, NH), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,44 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21a**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 72%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,38 (large s,

1H, OH), 7,78 (m, 1H arom.), 7,31-7,17 (m, 5H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 6,76 (m, 1H arom.), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,01 (m<sup>2</sup>, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21b**

5 En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 74%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,38 (large s, 1H, OH), 7,71 (m, 1H arom.), 6,97-6,93 (m, 2H arom.), 4,03 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>),  
10 2,75-2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,31 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18r**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18q on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,38 (large s, 1H, OH),  
15 7,70 (m, 1H arom.), 6,96-6,92 (m, 2H arom.), 4,03 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2,73-2,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76-1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,99-0,92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

**8-Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13a**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 8-benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12a on obtient de la même  
25 façon le produit titre. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,60 (large s, 1H, OH), 8,01 (m, 1H arom.), 7,56 (m, 1H arom.), 7,30-7,22 (m, 7H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,42(t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 3,10(t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>).

**8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate**  
30 **de méthyle 13b**



En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 8-benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,07 (s, 1H arom.), 7,54-7,28 (m, 3H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,46 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### 8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13c

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 8-benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,6 (large s, 1H, OH), 8,11 (m, 1H arom.), 7,69-7,07 (m, 3H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,56 (t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 3,24 (t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 3,10 (t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>).

15

#### Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 47c

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4-benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,46-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

#### Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 49b

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 49a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,38

25

(s, 1H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 3,45-3,39 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,69 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 54b**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 54a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (d, 1H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 6,58 (s, 1H arom.), 3,50-3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,78-2,74 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).
- 10

**Acide 4,8-dihydroxy-7-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 55b**

- En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 55a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7,55-7,52 (d, 1H arom.), 7,38-7,19 (m, 7H arom.), 3,11-2,94 (m, 4H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).
- 15

**8-Cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65c**

- En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4-benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 8%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,19 (large s, 1H, OH), 8,40 (m, 1H arom.), 7,71 (m, 1H arom.), 7,33-7,12 (m, 5H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,07-2,98 (m, 4H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).
- 20
- 25

**8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69c**

- En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 8-cyano-6-éthynyl-4-
- 30

hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, MeOD) : δ 8,20 (m, 1H arom.), 7,99 (m, 1H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,26-1,23 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

5

**Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 47b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4-benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,46-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 49b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 49a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,38 (s, 1H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 3,45-3,39 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,69 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

20

**Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 54b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 54a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (d, 1H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 6,58 (s, 1H arom.), 3,50-3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,78-2,74 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

25

30

**Acide 4,8-dihydroxy-7-phényéthyl-quinoléine-2-carboxylique 55b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 55a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  9,95 (large s,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 7,55-7,52 (d, 1H arom.), 7,38-7,19 (m, 7H arom.), 3,11-2,94 (m, 4H,  $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2$ ).

**Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique 80b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 8-benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 80a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,15 (s, 1H, OH), 7,25-7,18 (m, 9H arom.), 2,82-2,61 (m, 4H arom.).

**8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 83b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 8-benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 83a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,17 (s, 1H arom.), 7,58-7,32 (m, 7H arom.), 7,10 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,45 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,10 (t, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1,79-1,70 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,39-1,27 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0,90 (t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

**8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 84b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 8-benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 84a on obtient de la

même façon le produit titre. Rdt : 97%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8,02 (s, 1H arom.), 7,53-7,333 (m, 7H arom.), 6,76 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,51 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,49 (t, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3,11 (t, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1,77-1,65 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

5

**8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85a**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par le 8-benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,07 (s, 1H arom.), 7,59-7,27 (m, 7H arom.), 7,09 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,45 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,65 (large s, 1H, NH), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,29-3,09 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,02 (d, 2H,  $J = 7,6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1,47 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

15

**4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 90b**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par le 8-benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 90a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,75 (large s, 1H, OH), 7,82 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,12 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,04 (s, 1H arom.), 5,09 (large s, 1H, NH), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,12-3,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,87-2,82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,92-1,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,53 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

25

**Acide 4,8-Dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 91b**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par le 4,8-dibenzyloxy-7-(hex-

30

1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 91a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,90 (large s, 1H, OH), 7,58-7,22 (m, 2H arom.), 7,22 (s, 1H arom.), 2,75-2,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,66-1,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,28-1,22 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 0,84(t, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

5

#### 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 111b

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par le 4-benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 111a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 72%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,75 (large s, 1H, OH), 8,24 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,51 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,31-7,15 (m, 6H arom.), 6,92 (s, 1H arom.), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,16-3,04 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>).

#### 15 EXEMPLE 18

##### 8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a

Mettre en suspension la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a (350mg, 1,13mmole) dans le 1,2-dichloro-éthane (15ml). A température ambiante, rajouter le tosyl isocyanate (0,2ml, 1,35mmole), puis chauffer à reflux pendant 12 h. Evaporer le solvant et triturer le résidu dans l'éther de pétrole. Filtrer le produit solide obtenu. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,97 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H arom.), 8,05 (m, 3H arom.), 7,99-7,16 (m, 9H arom.), 5,30 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

25

##### 8-Nitro-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15c

En remplaçant dans l'exemple 18, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2r, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,21 (s, 1H, NH), 8,92-8,73 (m, 2H arom.), 8,28 (s, 1H arom.),

30

7,89 (m, 3H arom.), 7,41 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H arom.), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### EXEMPLE 19

##### 5 4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17a

Refroidir l'acide sulfurique (3ml) concentré à  $0^\circ\text{C}$ . Rajouter la 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15b (100mg, 0,27mmole). Laisser tourner à  $0^\circ\text{C}$  pendant 2h, puis diluer à l'eau (20ml). Basifier cette solution à  $\text{pH} = 6-7$  avec une solution de bicarbonate de sodium saturée.

- 10 Extraire la phase aqueuse avec l'acétate d'éthyle. Sécher sur sulfate de sodium, évaporer la phase organique. Rdt : 100%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, MeOD) :  $\delta$  7,70 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,60-7,52 (m, 2H arom.), 7,26 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,20 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

##### 15 4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17b

En remplaçant dans l'exemple 19, la 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15d, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,36 (s, 1H arom.), 7,30 (m, 1H

- 20 arom.), 7,02 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,89 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,17 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,85 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

##### 4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 38b

En remplaçant dans l'exemple 19 le 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique 15b par 4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonylamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 38a on obtient le composé titre. Rdt : 86 %.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,96 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , Harom.), 7,94 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , Harom.), 7,52 (dd, 1H,  $J = 8$  et  $9\text{Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,32 (s, 1H,  $\text{H}^3$ ), 5,50 (s, 1H, NH), 4,00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**EXEMPLE 20****Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 28a**

Mettre en suspension dans l'acétonitrile (10ml) la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u (200mg, 0,92mmole). A température ambiante et sous argon rajouter la triéthylamine (0,13ml, 0,93mmole), puis le chlorure d'acétyle (0,065ml, 0,91mmole). Laisser agiter pendant 3h, puis évaporer le solvant. Reprendre le résidu dans l'eau et laver à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer et évaporer les solvants. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : AcOEt. Le produit O,N-diacétylé (100mg, 0,33mmole) ainsi obtenu est solubilisé dans un mélange THF/eau : 1/1 (10ml). Ajouter la solution 1N de soude (1ml). Agiter à température ambiante pendant une nuit. Refroidir la solution à 0°C, puis acidifier à pH = 3 avec une solution HCl 2N. Filtrer le précipité obtenu. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD) : δ 8,25 (large s, 1H arom.), 8,06 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,50 (m, 1H arom.), 7,30 (s, 1H arom.), 5,36 (large s, 1H, NH), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 28b**

En remplaçant dans l'exemple 20, le chlorure d'acétyle par le chlorure de pivaloyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,72 et 12,24 (2s large, 2H, COOH et OH), 10,24 (large s, 1H, NH), 8,52 (s, 1H arom.), 7,85 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,60-7,47 (m, 2H arom.), 1,35 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**25 Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 28c**

En remplaçant dans l'exemple 20, le chlorure d'acétyle par le chlorure de benzoyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13,01 et 12,10 (2s large, 2H, COOH et OH), 10,84 (large s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H arom.), 8,00 (m, 3H arom.), 7,53 (m, 5H arom.).



**8-Benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85c**

En remplaçant dans l'exemple 20, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4-(3-aminoprop-1-yl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85b et le chlorure d'acétyle par le chlorure de benzoyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,08 (s, 1H arom.), 7,78-7,28 (m, 12H arom.), 7,10 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,27 (large s, 1H, NH), 5,44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,67-3,57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,22 (t, 2H,  $J = 7,8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2,19-2,11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

10

**EXEMPLE 21**

**8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 29a**

Dissoudre la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u (200mg, 0,92mmole) dans le méthanol (5ml). Sous argon et à température ambiante ajouter le benzaldéhyde (0,1ml, 0,98mmole). Chauffer à reflux une nuit puis refroidir le milieu réactionnel à 0°C. Rajouter  $\text{NaBH}_4$  (87mg, 2,30mmole) et laisser tourner à froid pendant 1h. Evaporer le méthanol, reprendre le résidu dans l'eau froide et extraire à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est passée à pH = 5 avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Cette phase aqueuse est réextraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : Hex/AcOEt : 1/1. Rdt : 85%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,50 (s très large, 1H, OH), 7,79 (large s, 1H, NH), 7,37 (m, 8H arom.), 7,00 (s, 1H arom.), 4,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

25

**6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 25a**

En remplaçant dans l'exemple 21, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u par la 4-hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de

30

méthyle 2o et le benzaldéhyde par la benzylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 42%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,80 (m, 1H arom.), 7,36-7,30 (m, 5H arom.), 7,23 (m, 1H arom.), 6,97 (m, 1H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>).

5

**EXEMPLE 22****Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique 44b**

Dissoudre la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a (143mg, 0,381mmole) dans un mélange HCl 37%/Acide acétique  
10 (4mL/2mL). Chauffer à 110°C pendant une nuit. Evaporer à sec et reprendre dans HCL 2M puis filtrer le précipité formé. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,87-7,82 (m, 2H arom.), 7,51 (m, 1H arom.), 7,09 (m, 2H arom.), 6,64 (m, 1H arom.).

15 **Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19k**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18k on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,79 (m, 1H  
20 arom.), 7,76-7,72 (m, 2H arom.), 7,58-7,54 (m, 2H arom.), 7,48 (m, 1H arom.), 6,92 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19m**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18m on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,97  
25 (m, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 2H arom.), 7,47 (m, 1H arom.), 7,06 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique 19o**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18o on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,37 (s, 1H arom.), 8,16-8,14 (m, 1H arom.), 8,07-8,05 (m, 1H arom.), 7,43 (m, 2H arom.), 7,03 (s, 1H arom.), 6,99 (m, 1H arom.).

**10 Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique 45c**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-phénylquinoléine-2-carboxylate de benzyle 45b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (large s, 1H, OH), 8,20-8,17 (d, 1H arom.), 7,74-7,71 (d, 1H arom.), 7,70-7,52 (m, 6H arom.), 6,78 (s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique 46d**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 46c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,62-7,57 (m, 5H arom.), 7,23 (d, 1H arom.), 7,00 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique 48b**

25 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 48a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 76%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,76 (large

s, 1H, COOH), 7,82-7,69 (m, 3H arom.), 7,59-7,46 (m, 3H arom.), 7,04 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique 50f**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 50e on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,18 (large s, 1H, COOH), 7,78-7,63 (m, 3H arom.), 7,59-7,38 (m, 4H arom.), 7,19 (large s, 1H arom.).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique 51b**

- En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 51a on obtient de la même
- 15 façon le produit titre. Rdt : 31%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,63 (d, J = 1,7Hz, 1H arom.), 7,43-7,35 (m, 2H arom.), 7,32 (d, J = 1,7Hz, 1H arom.), 7,18-7,04 (m, 2H arom.), 6,97 (large s, 1H arom.), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique 53d**

- 20 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 53c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 75%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,87 (large s, 1H, COOH), 7,58-7,56 (m, 1H arom.), 7,37-7,14 (m, 7H arom.).

25

**Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique 61b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-6-pipéridin-2-yl-

quinoléine-2-carboxylate de benzyle 61a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 75%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  11,17 (large s, 1H,  $\text{N}^+\text{H}$ ), 7,60-7,47 (m, 2H arom.), 7,18 (m, 1H arom.), 3,50 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1,87-1,67 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ).

5

**7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium 50h**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par le 7-bromo-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 50b, on obtient le produit titre sous la forme  
10 d'un solide vert. Rdt : 36 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7,51 (d, 1 H,  $J = 7$  Hz, Harom.), 7,09 (d, 1 H,  $J = 7$  Hz, Harom.), 6,48 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ).

**Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 47b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4-benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47a on obtient de la même façon le  
15 produit titre. Rdt : 70%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,46-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H,  $\text{Ph-CH}_2$ ), 1,69 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,34 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 0,88 (m, 3H,  
20  $\text{CH}_3$ ).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 49b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 49a on obtient de la  
25 même façon le produit titre. Rdt : 71%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,38 (s, 1H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 3,45-3,39 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,69 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,76 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

30 **Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 54b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 54a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (d, 1H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 6,58 (s, 1H arom.), 3,50-3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,78-2,74 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### Acide 4,8-dihydroxy-7-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 55b

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 55a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (large s, CO<sub>2</sub>H), 7,55-7,52 (d, 1H arom.), 7,38-7,19 (m, 7H arom.), 3,11-2,94 (m, 4H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

15

#### Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(aminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylique 82a

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 78%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,34 (large s, CO<sub>2</sub>H), 8,82 (large s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8,26 (s, 1H arom.), 7,76-7,70 (m, 2H arom.), 7,29-7,27 (m, 1H arom.), 4,10 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

#### 25 Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 83c

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 83c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,96 (s, 1H arom.), 7,47-7,36

(m, 2H arom.), 7,08-7,05 (m, 1H arom.), 3,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,34-1,26 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 84c**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 84c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03 (s, 1H arom.), 7,68-7,66 (m, 2H arom.), 7,24-7,22 (m, 1H arom.), 3,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,16 (m, 10 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,72-1,44 (m, 6H, 3x CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 87c**

- En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de de méthyle 87b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 74%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,93 (large s, 1H, OH), 9,71 (large s, 1H, NH), 7,68-7,66 (m, 2H arom.), 7,24-7,22 (m, 1H arom.), 3,58-3,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3,36-3,34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

20

**Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 88b**

- En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 88a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,93 (large s, 1H, OH), 7,82 (s, 1H arom.), 7,76 (s, 2H arom.), 7,65 (s, 1H arom.), 7,48 (s, 1H arom.), 7,08 (s, 1H arom.).

**Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 89b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 89a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,94 (large s, 1H, OH), 7,78-7,71 (m, 3H arom.), 7,45 (s, 1H arom.), 7,35-7,26 (m, 2H arom.), 7,02 (s, 1H arom.).

**Chlorhydrate de l'acide 4,8-Dihydroxy-7-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 90c**

10 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4,8-dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de de méthyle 90b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,14 (large s, 1H, OH), 8,02 (large s, 3H,  $\text{N}^+\text{H}_3$ ), 7,60 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,43-7,38 (m, 2H arom), 2,88-2,83 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,97-1,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**Acide 4,8-dihydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylique 98c**

20 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 98b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  11,73 (large s, 1H, COOH), 10,01 (large s, 1H, OH), 7,78 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,22 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.).

25

**Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 102b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 102a on obtient de la même façon le produit

30



titre. Rdt : 86%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,12 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,01 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,62 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,25 (s, 1H arom.), 3,43-3,39 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,01-1,71 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

5 **Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(méthyl)amino-quinoléine-2-carboxylique 103b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 103a on obtient de la  
10 même façon le produit titre. Rdt : 91%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,47-7,32 (m, 3H arom), 6,77 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 2,92 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

**Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 104b**

15 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 104a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,94 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,72 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,49 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,89 (s,  
20 1H arom.), 3,92-3,90 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 3,13-3,11 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

**Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 105b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-  
25 quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 105a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,91 (d, 1H,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,68-7,43 (m, 7H arom.), 6,91 (s, 1H arom.), 4,48 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,48-3,39 (m, 8H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).

**Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 106b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 106a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,06 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,67 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,50 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,22 (t, 2H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,84 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,74-6,67 (m, 3H arom.), 3,34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

10

**Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 107b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 107a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 91%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,13 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7,90 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,57-7,40 (m, 2H arom.), 6,89 (s, 1H arom.), 3,60-3,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3,39-3,27 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

20

**Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-carboxylique 109b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 4-benzyloxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 109a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 97%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,01 (large s, 1H, COOH), 10,01 (large s, 2H, NH + OH), 8,20-8,01 (m, 4H arom.), 7,69-7,60 (m, 2H arom.), 7,55 (s, 1H arom.), 7,13 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.).

30

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-carboxylique 128b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 44a par la 8-benzyloxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 128a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 72%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,56 (large s, 1H, COOH), 8,50-8,44 (m, 2H arom.), 7,69-7,59 (m, 2H arom.), 7,55 (s, 1H arom.), 7,38-7,34 (m, 1H arom.), 6,80-6,75 (m, 1H arom.), 4,07-3,97 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,82-3,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,17-3,13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 23**

**8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium 47d**

Placer l'acide 4-hydroxy-8-hexyl-quinoléine-2-carboxylique 47c (31mg, 0,113mmole) dans l'eau (2mL), puis ajouter 0,111mL de soude 1M. On agite une heure puis on extrait une fois à l'acétate d'éthyle et on évapore à sec la phase aqueuse pour obtenir le composé titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,47-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium 50g**

En remplaçant dans l'exemple 23, l'acide 4-hydroxy-8-hexyl-quinoléine-2-carboxylique 47c par l'acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique 50f on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7,59-7,56 (m, 2H arom.), 7,41-7,27 (m, 5H arom.), 6,85 (s, 1H arom.).

**4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium 53e**

En remplaçant dans l'exemple 23, l'acide 4-hydroxy-8-hexyl-quinoléine-2-carboxylique 47c par l'acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique

53d on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 94%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7,67-7,64 (m, 1H arom.), 7,41-7,17 (m, 5H arom.).

**4-(Hex-1-yl)- 8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium 83d**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 23, la 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique 47c par l'acide 4-(hex-1-yl)- 8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 83c on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,94 (s, 1H arom.), 7,47-7,43 (m, 2H arom.), 7,06-7,03 (m, 1H arom.), 3,02 (t, 2H, J = 7,3Hz, CH<sub>2</sub>), 1,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,35-1,22 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0,87 (t, 3H, J = 6,6Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium 86e**

- En remplaçant dans l'exemple 23, la 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique 47c par l'acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique 86d on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,31 (large s, 1H, OH), 7,66-7,25 (m, 7H arom.), 6,49 (s, 1H arom.), 5,96 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 24**

- 20 **8-Benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 52a**

- Solubiliser la 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a (1,323g, 4,227mmoles) dans 50mL de dichlorométhane, refroidir à -5°C puis ajouter la diisopropylamine (0,603mL, 4,279mmoles). Agiter 5 minutes et ajouter la N-bromosuccinimide (0,762g, 4,281mmoles). Laisser agiter 1 heure puis laver la phase organique avec HCl 2M puis sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> filtrer & évaporer à sec pour obtenir le composé titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,08 (large s, 1H, OH), 7,71-7,69 (d, 1H, J = 7,9Hz, 1H arom.), 7,57-7,54 (d, 1H, J = 7,53Hz, 1H arom.), 7,45-7,35 (m, 6H arom.), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Benzyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 56a**

- En remplaçant dans l'exemple 24, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par 8-benzyloxy-7-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 50b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :
- 5 53%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,21 (large s, 1H, OH), 8,00-7,97 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 7,57-7,54 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 7,40-7,37 (m, 5H arom.), 5,24 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 66a**

- 10 En remplaçant dans l'exemple 24, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a par 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 35b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 81%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,64 (large s, 1H, OH), 8,62-8,59 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 8,04-8,01 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 7,52-7,47 (t, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H
- 15 arom.), 4,14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**EXEMPLE 25****8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine 58a**

- 20 Au 8-hydroxyquinoléine-2-carbonitrile (100mg, 0,587mmole) en solution dans 2 mL de diméthylformamide, ajouter l'azoture de sodium (50mg, 0,769mmole), le chlorure d'ammonium (40mg, 0,748mmole), puis agiter 24h à 120°C. Diluer le milieu réactionnel avec HCl 1M (30mL), puis filtrer le précipité et laver à l'eau et sécher pour obtenir le composé titre. Rdt : 69%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :
- 25  $\delta$  9,70 (large s, 1H, OH), 8,65-8,61 (d, 1H,  $J$  = 8,5Hz, 1H arom.), 8,31-8,27 (d, 1H,  $J$  = 8,5Hz, 1H arom.), 7,66-7,54 (m, 2H arom.), 7,28-7,23 (dd, 1H,  $J$  = 2Hz et 7Hz, 1H arom.).

**4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 62a**

En remplaçant dans l'exemple 25, la 8-hydroxyquinoléine-2-carbonitrile par le 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **35b**, sans ajouter de chlorure d'ammonium et en substituant le diméthylformamide par l'acide acétique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,75 et 7,49 (2 large s, 2H, NH et OH), 8,36-8,27 (m, 2H arom.), 7,24-7,16 (m, 1H arom.), 6,67 (s, 1H arom.), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### EXEMPLE 26

##### 8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle **59a**

A la 3-(benzyloxy)benzene-1,2-diamine (300mg, 1,4mmole) en solution dans 2 mL d'éthanol, ajouter le cétomalonate d'éthyle (244mg, 1,4mmole) et l'acide acétique (20μL), puis agiter au reflux une heure. Evaporer à sec et chromatographier pour obtenir le composé titre. Rdt : 34%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (large s, 1H, NH), 7,51-7,31 (m, 6H arom.), 6,96-6,92 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,84-6,79 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,38 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4,56-4,46 (q, 2H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,50-1,42 (t, 3H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### EXEMPLE 27

**20** [8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylidène]acétate d'éthyle **60a**

A la 3-(benzyloxy)benzene-1,2-diamine (300mg, 1,4mmole) en solution dans 2 mL d'acide acétique, ajouter le sel de sodium du diéthylloxalacétate (295mg, 1,4mmole), puis agiter au reflux deux heures. Evaporer à sec et chromatographier pour obtenir le composé titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,39 (large s, 1H, NH), 8,70 (large s, 1H, NH), 7,53-7,37 (m, 5H arom.), 6,93-6,84 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,71-6,67 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,57-6,53 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,84 (s, 1H, C=CH), 5,29 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4,30-4,20 (q, 2H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,35-1,28 (t, 3H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## EXEMPLE 28

**6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 124a**

- 5 Dans une solution dégazée de toluène anhydre (3 mL) contenant du carbonate de césium (220 mg, 0.672 mmole, 1,4 eq.), on ajoute le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e (200 mg, 0.48 mmole), la *N*-méthylpipérazine (58 mg, 64  $\mu$ L, 0,58 mmole, 1,2 eq.), le bispalladium (0) dibenzylidèneacétone (8,8 mg, 0,0096 mmole, 0,02 eq.) et le rac-BINAP (18 mg, 0,0289 mmole, 0,06 eq.) et on chauffe à 100°C durant 18 h. On refroidit la solution et évapore à sec, reprend par du dichlorométhane (10 mL), lave à l'eau (5 mL) et par une solution saturée de chlorure de sodium (5 mL), sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtre et évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : 95 / 5). On isole le composé titre sous la forme d'un
- 15 solide orange. Rdt : 64 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7,86 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 7,68 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,57 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 7,46 (m, 5 H arom.), 5,38 (s, 2 H benz.), 4,01 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,40 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 2,61 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,38 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

20 **6-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 125a**

- En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la *N*-benzylpipérazine, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 73 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7,89 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 7,71 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,59 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 7,40 (m, 10 H arom.), 5,40 (s, 2 H benz.), 4,05 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,63 (s, 2 H benz.), 3,42 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 2,68 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).
- 25

30 **6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 126a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la pipéridine, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 59 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,86 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,66 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,53 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,47 (m, 10 H arom.), 5,38 (s, 2 H benz.), 4,01 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,38 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 1,70 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

**6-diphénylméthylèneamine-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32a**

10

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la diphénylimine, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,77 (m, 2 H, 2 Harom.), 7,67 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,53 – 7,12 (m, 16 H, 16 Harom.), 5,31 (s, 2 H benz.), 4,01 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

15

**6-(*N*-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 33a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par l'aniline, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 84 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87 (m, 2 H, 2 Harom.), 7,68 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,40 (m, 9 H, 9 Harom.), 6,24 (s, 1 H, 1NH), 7,20 (m, 2 H, 2 Harom.), 5,36 (s, 2 H benz.), 4,02 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

20

**5-(pipéridin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 77a**

25

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la pipéridine et le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,10 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 7,70 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,49 (m, 2 H, 2

30



Harom.), 7,47 (m, 3 H arom.), 6,94 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,37 (s, 2 H benz.), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,29 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,83 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 1,48 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

5 **5-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 78a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la *N*-benzylpipérazine et le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 58 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,07 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 7,75 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,52 (m, 5 H, 5 Harom.), 7,21 (m, 5 H arom.), 7,96 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,33 (s, 2 H benz.), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,20 (m, 2 H, 2 NCH), 3,18 (s, 2 H benz.), 2,93 (m, 2 H, 2 NCH), 2,54 (m, 2 H, 2 NCH), 1,96 (m, 2 H, 2 NCH).

15

**4,8-Dibenzyloxy-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 61a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la pipéridine et le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c par le 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,61-7,32 (m, 16H arom.), 7,06 (m, 1H arom.), 6,92 (m, 1H arom.), 5,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,37 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

25 **8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 87a**

Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la *N*-benzylpipérazine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,70 (s, 1H arom.), 7,61-

30

7,28 (m, 12H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,65 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,35-3,31 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,78-2,75 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

5 **8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 99a**

Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la morpholine on obtient de la même façon le produit titre.

Rdt : 96%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,73 (s, 1H arom.), 7,57-7,28 (m, 7H arom.), 7,06 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,01-3,98 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 3,31-3,28 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

**8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 100a**

15 Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la pipéridine on obtient de la même façon le produit titre.

Rdt : 62%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,69 (s, 1H arom.), 7,57-7,28 (m, 7H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,27-3,23 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1,86-1,71 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

20

**8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 101a**

Au départ de la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la

25 pipéridine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 76%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,22 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,20 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,72 (s, 1H arom.), 7,58 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,31-3,28 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1,92-1,57 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

30 **4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 102a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 45a et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la pipéridine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,72-7,69 (dd, 1H arom.), 7,63 (s, 1H arom.), 7,58-7,35 (m, 11H arom.), 7,16-7,14 (dd, 1H arom.), 5,44 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>) 3,31-3,28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,67-1,55 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**4-Benzyloxy-8-benzyl(méthyl)amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 103a**

10 Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a' et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la N-benzylméthylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 75%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87-7,83 (dd, 1H arom.), 7,68 (s, 1H arom.), 7,58-7,27 (m, 11H arom.), 7,09-7,06 (dd, 1H arom.), 5,37 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,90 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 104a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a' et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la morpholine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,89 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,67 (s, 1H arom.), 7,53-7,26 (m, 6H arom.), 7,15 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,5 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,09-4,02 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,49-3,46 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

**4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 105a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a' et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la N-benzyl-pipérazine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87 (d, 1H, J = 7,5Hz, 1H arom.), 7,51 (s, 1H arom.), 7,44-7,28

(m, 11H arom.), 7,14 (d, 1H,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,34 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,67 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,49-3,47 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,86-2,83 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

5 **4-Benzyloxy-8-phényl(méthyl)amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 106a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a' et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la N-phényl, N-méthylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%.  $^1\text{H-RMN}$

10 (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,08 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,67-7,44 (m, 8H arom.), 7,20-7,18 (m, 2H arom.), 6,93-6,081 (m, 3H arom.), 5,36 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,56 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

**4-Benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle**

15 **107a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la 4-benzyloxy-6-bromo-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e par la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 45a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :

20 68%.  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,87 (d, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,54 (s, 1H arom.), 7,51-7,15 (m, 6H arom.), 7,16 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,35 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,52-3,49 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,83-2,81 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,45 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

**4-Benzyloxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle**

25 **109a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a' et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la 2-aminopyridine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,22 (s, 1H, NH), 8,88 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,38-8,35 (m, 1H

arom.), 7,79-7,42 (m, 9H arom.), 7,06 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,87-6,80 (m, 1H arom.), 5,38 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,08 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**8-Benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle**  
5 **110a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la 4-benzyloxy-6-bromo-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e par 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 on obtient de la même façon le produit  
10 titre. Rdt : 68%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,72 (s, 1H arom.), 7,60-7,54 (m, 3H arom.), 7,43-7,30 (m, 4H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,37-3,32 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,74-2,71 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,42 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

**8-Benzyloxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-carboxylate de**  
15 **méthyle 128a**

Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la 2-(1-pipérazinyl)pyrimidine on obtient de la même  
20 façon le produit titre. Rdt : 46%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,36 (d, 2H,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,75 (s, 1H arom.), 7,70-7,35 (m, 7H arom.), 7,07 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,58 (d, 1H,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,35-3,31 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,38-3,34 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ).

**EXEMPLE 29**

25

**3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45b**

A une solution de 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a (100 mg, 0.3 mmole) dans du THF (2,5 mL) on ajoute une solution de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (264 mg, 1,52 mmole, 5 eq.) dans l'eau (2 mL). On laisse agiter à TA

durant 3 h puis ajoute de l'AcOEt (20 mL) et de l'eau (10 mL) et extrait la phase organique qui est lavée successivement par de l'eau (10 mL) et du NaCl sat. (10 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec et purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt : 55 / 45) pour donner le produit titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 83 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,31 (s, 1 HO), 7,41 (dd, 1 H, *J* = 1 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,23 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,97 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,45 (s, 2 HN), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

10 **6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31c**

En remplaçant dans l'exemple 21, le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a par le 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31b on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 51 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,80 (s, 1 HO), 7,47 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,35 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,97 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 6,28 (s, 2 HN), 3,93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 117c**

En remplaçant dans l'exemple, 21 le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a par le 6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 117b on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 59 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,60 (s, 1 HO), 7,45 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,17 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,85 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 6,27 (s, 2 HN), 3,90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

25

**8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34b**

En remplaçant dans l'exemple 21, le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a par le 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34a on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 80 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,41 (m, 13 H, 13 H<sub>arom.</sub>), 6,94 (d, 1 H, *J*

30

= 8 Hz, 1 H<sup>6</sup>), 5,48 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 5,33 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 5,12 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

### EXEMPLE 30

5

#### 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34c

A une solution de 8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34b (100 mg, 0,32 mmole) dans l'éthanol absolu (10 mL), on ajoute de l'iode (82 mg, 0,32 mmole, 1 eq.) et du sulfate d'argent (101 mg, 0,32 mmole, 1 eq.) et laisse  
10 agiter à TA durant 6 h. On ajoute alors une solution de thiosulfate de sodium (10 mL) et évapore l'éthanol. On reprend par du dichlorométhane (50 mL), la phase organique par de l'eau (10 mL) et sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH : 98 / 2) permettant d'isoler le produit titre sous la forme d'un produit  
15 jaune. Rdt : 36 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,73 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 7,65 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,43 (m, 10 Harom.), 7,32 (d, 1 H, J = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 5,62 (s, 2 H, 2 NH), 5,35 (s, 2 H benz.), 5,27 (s, 2 H benz.).

### EXEMPLE 31

20

#### 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 120a

Une solution de 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e (400 mg, 0,96 mmole), de cyanure de zinc (67,5 mg, 0,27 mmole, 0,6 eq.), de diphénylphosphineferrocène (DPPF, 21,2 mg, 0,038 mmole, 0,04 eq.), de  
25 bispalladium(0)dibenzylideneacétone (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 17,6 mg, 0,019 mmole, 0,02 eq.) et de zinc en poudre (7,5 mg, 0,115 mmole, 0,12 eq.) dans de la N,N-diméthylacétamide dégazée (6 mL) est chauffé à 120°C durant 16 h. La solution est versée dans de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée par NH<sub>4</sub>OH 2 M (50 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate

d'éthyle (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt : 99 / 1) pour isoler le produit titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 66 %. <sup>1</sup>H  
5 RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,82 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 8,21 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 7,88 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,49 (m, 5 H arom.), 5,44 (s, 2 H benz.), 4,06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

### EXEMPLE 32

#### 10 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a

A une solution de 4-hydroxy-8-nitro-2-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2s (0,5 g, 2 mmoles) dans CCl<sub>4</sub> (35 mL), on ajoute le *N*-bromosuccinimide (0,39 g, 2,2 mmoles, 1,1 eq.) et porte au reflux durant 2 h. Le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> /  
15 Hexane : 1 / 1,6 / 2,4) pour isoler le produit titre sous forme d'un solide jaune. Rdt = 80 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,15 (s, 1 HO), 8,80 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,76 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,56 (dt, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 4,19 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

### 20 EXEMPLE 33

#### 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32b

A une solution de 6-diphénylméthylénamino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32a (210 mg, 0,386 mmole) dans du THF (10 mL) on  
25 ajoute à TA de l'acide chlorhydrique 2 M (4 mL) et laisse agiter durant 2 heures. Il y a formation d'un précipité pourpre que l'on filtre et lave à l'eau puis à l'acétate d'éthyle (2 x 2 mL). Le solide est dissout dans du dichlorométhane (10 mL) et lavé par une solution saturée de carbonate de sodium (2 mL), par de l'eau (2 mL) puis séché par du sulfate de sodium, filtré et évaporé. On isole alors le



produit titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 82 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,67 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,50 (m, 6 H arom.), 7,59 (s, 1 H, 1 H<sub>arom.</sub>), 5,34 (s, 2 H benz.), 4,30 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4,05 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

5

#### EXEMPLE 34

##### Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 57b

Dans un mélange THF / MeOH (1 / 1, 4 mL), à l'ester 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 57a (101 mg, 0,29 mmole)  
10 est ajouté une solution de KOH (0,04 g, 0,71 mmole, 2,5 eq.) dans de l'eau (1 mL). La solution est agitée durant 4 h à TA puis la solution est neutralisée par ajout d'HCl 1M, le THF est évaporé et la solution résiduelle est reprise par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est extraite, lavée par  $\text{H}_2\text{O}$ , puis NaCl saturé, séchée  
15 sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le produit titre est obtenu sous la forme d'un solide beige. Rdt : 63 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,64 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,25 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,02 (s, 1 H, OH), 7,90 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sub>arom.</sub>), 5,30 (s, 1 H, CH), 4,14 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

##### 20 8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69b

En remplaçant dans l'exemple 34, 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 57a par le 8-cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 91%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$ ) :  
25  $\delta$  8,49 (m, 1H arom.), 7,99 (m, 1H arom.), 7,04 (m, 1H arom.), 3,99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,67 (s, 1H, CCH).

#### EXEMPLE 35

##### 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34a

A une solution de 8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** (500 mg, 2 mmole) dans MeOH (10 mL) on ajoute une solution aqueuse de soude 10 % (2 mL) et laisse agiter durant 3 heures à TA. On acidifie jusqu'à pH 3 par ajout d'HCL 1 M et filtre le précipité jaune formé. Le solide est séché et on isole l'acide

5 8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,66 (s, 1 H, OH), 8,74 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 8,74 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,61 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}^6$ ), 6,84 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ). Le solide précédent est dissout dans de la DMF (10 mL) et du carbonate de potassium est ajouté (1,0 g, 7,22 mmole, 2,8 eq.) puis du bromure de

10 benzyloxy (0,96 g, 7,22 mmole, 2,8 eq.) et le tout est chauffé durant 4 h à 60°C. La réaction est alors versée dans de l'eau glacée (80 mL) et le solide formé est filtré, redissout dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavé par  $\text{H}_2\text{O}$  puis NaCl saturé, séché sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtré et évaporé à sec et cristallisé par ajout d' $\text{Et}_2\text{O}$  / Hexane 1/3. On isole le produit formé sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 86 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :

15  $\delta$  8,52 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 8,14 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,79 (s, 1 H, 1  $\text{H}^3$ ), 7,68 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1  $\text{H}^6$ ), 7,55 (m, 10 H, 10 Harom.), 5,53 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ), 5,53 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ).

### EXEMPLE 36

20

Acide 3-(N-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **39a**

A une solution de 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** (300 mg, 0,97 mmole) dans l'éthanol (20 mL), on ajoute à température ambiante

25 la morpholine (0,25 mL, 2,87 mmole, 2,9 eq.) puis le formol (0,15 mL d'une solution à 37 % dans l'eau, 1,62 mmole, 1,6 eq.) et on chauffe au reflux durant 24 heures. Les solvants sont évaporés et de la glace pilée est rajoutée. Il y a formation d'un précipité qui est filtré. On obtient le composé titre sous la forme d'un solide rose. Rdt : 55 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,85 (s, 1 H, OH), 10,37 (s,

1H, OH), 7,69 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,46 (m, 7 H, 7 Harom.), 5,39 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 4,53 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,80 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,42 (m, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**Acide 3-(N-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 39a**

En remplaçant dans l'exemple 36 la morpholine par la pyrrolidine, on obtient le produit titre sous la forme d'un solide beige. Rdt : 32 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10,60 (s, 1 H, OH), 10,48 (s, 1H, OH), 7,69 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,45 (m, 7 H, 7 Harom.), 5,40 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 4,57 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,28 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,98 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 37**

**8-Benzyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85b**

Dissoudre 200 mg (0.444 mmole) de 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85a dans 2 ml de dichlorométhane et ajouter 1 ml d'acide trifluoroacétique. Agiter à température ambiante pendant 1heure, évaporer à sec et sécher pour obtenir le composé titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8,05 (s, 1H arom.), 7,81-7,36 (m, 8H arom.), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,22 (t, 2H,  $J = 7,5$ Hz, CH<sub>2</sub>), 2,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 38 - ACTIVITE BIOLOGIQUE DES COMPOSES**

**25 Protocole de Screening**

Le screening consiste à tester à une concentration relativement basse (10 μM) des molécules de synthèses sur le déplacement de 200 nM de [<sup>3</sup>H]-AX (en gardant comme contrôle l'acide xanthurénique non radiomarké). Ainsi si cette concentration déplace de façon identique ou meilleure cette même concentration en AX non radiomarké une CI<sub>50</sub> est réalisée.

Le binding est réalisé dans du tampon Pipes 50 mM pH 7,4 à 0°C (dans la glace) en présence de membranes synaptiques (quantité protéique variant de 0.1 à 0.3 mg par tube), d'acide xanthurénique tritié ( $[^3\text{H}]\text{-AX}$ ) à une concentration de 200 nM finale et

- soit du tampon (pour la détermination de la liaison totale)
  - soit de l'acide xanthurénique non tritié à 2 mM (pour la détermination de la liaison non spécifique)
  - soit de l'acide xanthurénique non tritié à 10  $\mu\text{M}$  (contrôle positif)
- 10 - soit le produit de synthèse à une concentration de 10  $\mu\text{M}$  finale.

Le temps d'incubation est de 25 min. La filtration qui permet la séparation du  $[^3\text{H}]\text{-AX}$  libre du  $[^3\text{H}]\text{-AX}$  fixé à son (ses) site (s) de binding s'effectue par aspiration rapide du milieu d'incubation à travers des filtres en fibres de verre (GF/B) whatman qui sont ensuite lavés de façon successive 2 fois par du tampon Pipes 50 mM pH 7,4 froid (en tout 3x3 ml). Les filtres sont placés dans des fioles de comptage et on y ajoute 5 ml de Rotiszint® (Roth). Le comptage s'effectue dans un compteur à scintillation liquide (Beckman LS6000sc).

La soustraction entre liaison totale et liaison non spécifique donne la liaison spécifique.

Le pourcentage d'inhibition du binding produit par les molécules de synthèse est calculé pour chaque produit par rapport à son contrôle positif.

#### Protocole de Compétition – Mesure d'une $\text{CI}_{50}$ (concentration inhibitrice 50)

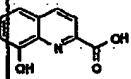
- 25 Le binding est réalisé dans du tampon Pipes 50 mM pH 7,4 à 0°C (dans la glace) en présence de membranes synaptiques (quantité protéique variant de 0.1 à 0.3 mg par tube), d'acide xanthurénique tritié ( $[^3\text{H}]\text{-AX}$ ) à une concentration de 200 nM finale et soit du tampon (pour la détermination de la liaison totale), soit de l'acide xanthurénique non radiomarké à 2 mM (pour la détermination de la liaison non
- 30 spécifique) et soit des concentrations variables d'une molécule de synthèse non

radiomarké. Si la molécule reconnaît le site de liaison du [ $^3\text{H}$ ]-AX de façon réversible alors les 2 ligands vont entrer en compétition et on obtiendra une courbe de déplacement du [ $^3\text{H}$ ]-AX en fonction de la concentration de la molécule compétitrice. Le temps d'incubation est de 25 min. puis on procède à la filtration.

- 5 L'analyse au logiciel Graphpad Prism permet de déterminer la  $\text{CI}_{50}$  qui représente la concentration de la molécule qui bloque 50 % du binding de l'acide xanthurénique. Lorsque l'on effectue une expérience de compétition entre le [ $^3\text{H}$ ]-AX et l'AX non radiomarké, on obtient une courbe de déplacement dont l'analyse au logiciel Graphpad Prism nous donne un modèle de liaison à deux sites, une  $\text{CI}_{50}$  à 300 nM et une  $\text{CI}_{50}$  à 57  $\mu\text{M}$ .

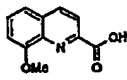
### Résultats

Les résultats obtenus sont présentés sur les Tableaux suivants et sur la Figure 1.

Produits	% d'inhibition du binding AX à 50 $\mu\text{M}$ *	$\text{CI}_{50}$ $\mu\text{M}$
Acide Xanthurénique	100	0,3 et 57
 3i	80	4.6
3u	106	14.6
16a	77	
3k		12

Produits	% d'inhibition du binding AX à 10 $\mu\text{M}$ *	$\text{CI}_{50}$ $\mu\text{M}$
Acide Xanthurénique	100	0,3 et 57
Acide kynurénique	Potentialisation (+70% d'augmentation réelle de la liaison totale)	

177

	13	
3y	120	
28c	48.5	
28b	0	
3n	21.2	
19f	163.1	5.2
3e	48	
3c	42	
19a	1.8	
22a	54	
22b	38	
3v	23.4	
28a	0	
3w	0	
17'b	7.7	
4f	0	
3x	Potentialisation (+200% d'augmentation réelle de la liaison totale)	
26a	0	
3g	84	
4g	0	
19t	50	
10b	94.5	
19r	58.1	
22c	Potentialisation (+100% d'augmentation réelle de la liaison totale)	
19g	54.5	

Produits	% d'inhibition du binding AX à 10 µM
XA	100
87c	183

<u>Produits</u>	<u>% d'inhibition du binding AX à 10 <math>\mu</math>M</u>
3i	163
91c	102
94c	37
95c	57
96c	17
97c	60
55b	103
52c	143
56c	112
124b	109
77c	6
73c	69
67c	0
63c	46
64b	14
61b	97
66b	69
98c	94
99c	220
100c	137
101c	20
102b	92
103b	3
45c	26
117d	97
33c	97
121c	120
104b	40
105b	66
106b	29
107b	43
108b	62
65d	18
62b	94
69d	26
59c	97
60c	69
36c	94
37c	77
79d	60
32d	117

<u>Produits</u>	<u>% d'inhibition du binding AX à 10 <math>\mu</math>M</u>
<b>109b</b>	112
<b>110c</b>	166
<b>111c</b>	109
<b>123c</b>	100
<b>118c</b>	66
<b>71c</b>	66
<b>75c</b>	31
<b>122c</b>	29
<b>34d</b>	26
<b>38d</b>	72
<b>39b</b>	77
<b>41d</b>	43
<b>40a</b>	83

Ces résultats démontrent les propriétés des composés de l'invention à moduler l'activité de l'acide xanthurénique, et ainsi à moduler notamment la neurotransmission dopaminergique.

5

Les mesures à 50  $\mu$ M ou 10  $\mu$ M ont été fixées arbitrairement à 100 % d'inhibition de la liaison. Ainsi les composés avec les valeurs  $\geq$  à 100 sont aussi puissants que l'acide xanthurénique. Par exemple, le composé 19f est environ dix fois plus puissant que l'acide xanthurénique ( $CI_{50}$  = 5,2 et 57  $\mu$ m respectivement).

10

Les composés qui augmentent la liaison de l'acide xanthurénique sont potentiellement des modulateurs allostériques du récepteur de l'acide xanthurénique. Par exemple l'acide kynurénique et les composés 3x et 22c

15 Le composé 3u inhibe assez puissamment la liaison de l'acide xanthurénique  $CI_{50}$  = 14,6  $\mu$ M. Dans des expériences in vitro (électrophysiologie) et in vivo (stéréotypies comportementales), ce composé bloque les effets de l'acide xanthurénique, sans présenter d'effet propre. Il constitue ainsi le premier antagoniste compétitif agissant sur le récepteur de l'acide xanthurénique.

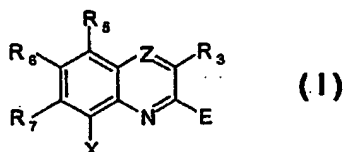


Le dérivé dichloré 3i a servi comme précurseur pour la préparation du radio-ligand tritié, qui a permis la mise au point de la méthode de mesure de liaison spécifique de l'acide xanthurénique, et constitue un outil important pour la

5 recherche de meilleurs ligands de l'acide xanthurénique. Le dérivé tritié a été préparé par hydrogénation catalytique (Palladium sur charbon) du précurseur dichloré 3i en présence de tritium gaz sous pression (15 psi) et pendant 24 heures.

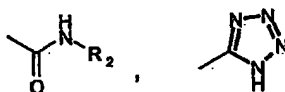
## REVENDICATIONS

1 – Utilisation, pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement d'une pathologie du système nerveux, d'un composé de formule (I) :



5 dans laquelle

- E est un radical COOH, COOR<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CHO, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub> ou un groupement choisi parmi les suivants :



10 - R<sub>1</sub> représente (i) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (ii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle;

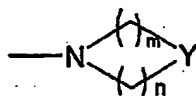
- R<sub>2</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical hydroxyle;

15 - R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (vi) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle;

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub>;

- R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle, (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (e) un radical (C<sub>6</sub>-

- $C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (f) un radical  $OR_8$ , (g) un radical  $NR_9R_9$ , (h) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (i) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcèn-1-yle;
- $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (v) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (vi) un radical  $NR_9R_9$ , (vii) un radical  $COR_{10}$ , (viii) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcèn-1-yle, (ix) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle, (x) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle, (xi) un radical ( $C_3-C_{17}$ )hétéroaryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (xii) un radical cyano ou (xiii) un radical nitro;
- $R_8$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle;
- $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (v) un radical acyle, (vi) un radical tert-butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1-C_{12}$ ) alkylsulfonyle;
- $R_9$  qui peut être identique ou différent de  $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (v) un radical acyle, (vi) un radical tert-butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1-C_{12}$ ) alkylsulfonyle;
- $NR_9R_9$  peut représenter également un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de

soufre,

- R<sub>10</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou (iv) un radical NHR<sub>2</sub>;

- R<sub>11</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle, (vi) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un radical COR<sub>10</sub>;

- X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical OR<sub>8</sub>, (iii) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (vi) (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (vii) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcén-1-yle, (viii) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcyn-1-yle (ix) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle, (x) un radical COR<sub>10</sub>, (xi) un radical cyano ou (xii) un radical nitro,

étant entendu que les radicaux alcén-1-yle, alcyn-1-yle sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi les radicaux OR<sub>8</sub>, aryle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, les radicaux et portions alkyle et alcoxy sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, aryle, OR<sub>8</sub>, NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, les radicaux et portions aryle sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle et (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alcoxy, les radicaux hétéroaryle sont non substitués ou substitués par des atomes d'halogène ou des radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alcoxy,

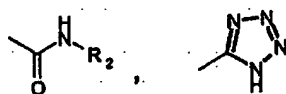
et lorsqu'ils comportent un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et lorsque Z est CR<sub>4</sub> et R<sub>4</sub> est OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> est hydrogène, leur forme tautomère,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle X représente un atome d'halogène, de préférence l'atome de brome.

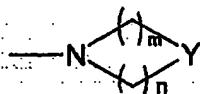
3 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle

- E est un radical COOH, COOR<sub>1</sub>, CHO, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub> ou un  
5 groupement choisi parmi les suivants :



et/ou

- R<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle; et/ou
- R<sub>2</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un  
10 radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (v) un radical hydroxyle; et/ou
- R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (vi) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle; et/ou
- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub>; et/ou
- 15 - R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle, (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (e) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle ou (g) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène, acyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) arylsulfonyle et R<sub>9</sub> représente hydrogène, acyle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, représente un radical  
20 cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

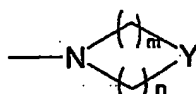
$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

5 et/ou

-  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (v) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$  dans lequel  $\text{R}_9$  représente hydrogène, et  $\text{R}_9$  représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$  représente

10 un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

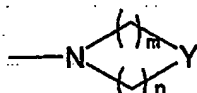
Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

15

(vi) un radical  $\text{COR}_{10}$  dans lequel  $\text{R}_{10}$  représente hydrogène, (vii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcén-1-yle, (viii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcyn-1-yle, (ix) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (x) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (xi) un radical cyano; et/ou

20 - X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $\text{OR}_8$  dans lequel  $\text{R}_8$  est un atome d'hydrogène, un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$  dans lequel  $\text{R}_9$  est hydrogène,  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou acyle ou  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkylsulfonyle et  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle et  $\text{R}_9$  représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle ou

25  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

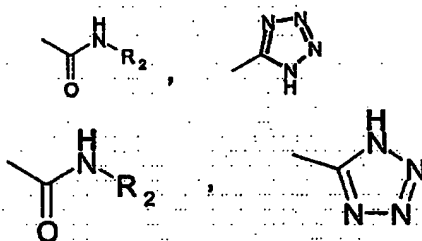
Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

- 5 -  $\text{R}_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})\text{hétéroaryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$  ou (vii) un radical  $\text{COR}_{10}$ ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 4 – Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle

- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un groupement choisi parmi les suivants :



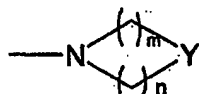
-  $\text{R}_1$  représente un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou benzyle;

- 15 -  $\text{R}_2$  représente un radical hydroxyle;

-  $\text{R}_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou substitué par amino, alkylamino, (v) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle;

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $\text{CR}_4$  dans lequel  $\text{R}_4$  représente (a) un  
20 atome d'hydrogène, (b) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle ou par  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , avec  $\text{R}_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et

$R_9$ , hydrogène ou encore par  $NR_9R_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



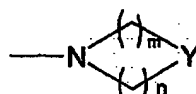
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

5  $m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

(c) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou par  $NR_9R_9$ , avec  $R_9$  représente tert-butyloxycarbonyl et

10  $R_9$ , hydrogène, ou encore par  $NR_9R_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



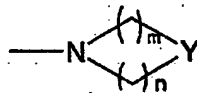
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

15 Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

(d) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  représente hydrogène, (f) un radical  $NR_9R_9$  dans lequel  $R_9$  représente hydrogène ou tosyle et  $R_9$ , hydrogène; ou un radical  $NR_9R_9$  qui

20 représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

25



-  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par hydroxyle, phényle ou  $NR_9R_9$  avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et  $R_9$  représente hydrogène, (iv) un radical phényle non substitué ou substitué par halogène, alcoxy, alkyle, (v) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) aryl ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle, (vi) un radical  $NR_9R_9$  dans lequel  $R_9$  représente hydrogène, et  $R_9$  représente hydrogène, (vii) un radical  $COR_{10}$  dans lequel  $R_{10}$  représente hydrogène, (viii) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcén-1-yle non substitué, (ix) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle,  $NR_9R_9$  avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et  $R_9$  représente hydrogène,  $OR_8$  avec  $R_8$  est hydrogène ou tert-butoxycarbonyle, (x) un radical pyridyle;

- X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  est hydrogène, ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle ou benzyle, (iii) un radical  $NR_9R_9$  dans lequel  $R_9$  est hydrogène, acétyle ou benzoyle et  $R_9$  représente hydrogène, ou (iv) phényle.

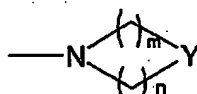
15 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical  $CR_4$ .

6 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle Z représente  $CR_4$  avec  $R_4$  un radical hydroxyle, X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et en particulier au moins un des groupes  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  est différent de l'atome d'hydrogène, avantageusement avec  $R_5$  et  $R_7$  ne représentant pas un atome d'halogène.

7 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle Z représente  $CR_4$  avec  $R_4$  un radical hydroxyle, X représente un radical hydroxyle et avantageusement au moins un des groupes  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  est différent de l'atome d'hydrogène.

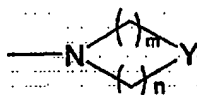
8. - Utilisation selon la revendication 1, d'un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alkyle non substitué ou benzyle ou R<sub>2</sub> est un radical hydroxyle et, de préférence, R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par amino ou alkylamino, ou (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle et/ou Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par phényle ou par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub> représente hydrogène, ou encore par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

- 15 Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,  
 (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> représente tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub> représente hydrogène, , ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

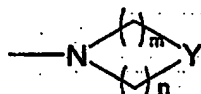


avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

- 25 Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,  
 (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> dans lequel R<sub>9</sub>

représente hydrogène ou tosyle et  $R_9$  représente hydrogène ou  $NR_9R_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

5  $m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre.

-  $R_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(C_1-C_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(C_6-C_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_{12})$ alkyle, (v) un radical  
10  $(C_1-C_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(C_1-C_{17})$ hétéroaryl $(C_1-C_{12})$ alkyle ou (vii) un radical  $COR_{10}$ .

9 – Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

- 15 4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl-quinoléine-2-carboxylique
- 10 Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-5,7-dichloro-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-formyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- 20 Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 3-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle

- 8-Méthoxy-3-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 8-Méthoxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-diamino-quinoléine-2-carboxylique  
30 4-Hydroxy-8-benzyloxyl-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de  
5 méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
10 4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-
- 5 2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-6-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylique
- 20 6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- Acide 4,8 dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 30 8-Méthoxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine

- 8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine  
8-Benzyloxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
8-Hydroxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
(8-Benzyloxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
5 (8-Hydroxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
8-Méthoxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylique  
3-Benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
10 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
15 [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle  
5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-yl]acétique  
Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phénényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle



- 4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5 3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 10 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 15 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4-Benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 4-Benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
5 Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-4-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
10 4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
8-Benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
[8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-pipéridin-2yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-(3'-N-tert-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 3-éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(3'-N-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(N-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(3'-N-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Chlorhydrate d'acide 6-N-(N-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 6-N-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-(N-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-(N-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 3-(N-pyrrolidinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 4-(N-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 30 Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
5 Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
7-bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
3-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 6-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- 6-(*N*-(*N*-méthyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 6-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(*N*-diphénylimine)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 6-(*N*-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

- Acide 3-(*N*-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 5 carboxylique  
 Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylate de méthyle  
 Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylique  
 10 Chlorhydrate d'acide 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 15 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 20 Chlorhydrate d'acide 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 25 8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Hydroxy-4(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzoyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 7-(Acétylamino)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétylaminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- 20 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-(3-(benzoylamino)prop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 30 8-Nitro-4-oxytriméthannelsulfonyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dibenzyloxy-7-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 4-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle



- 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(Hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 87a
- 8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 15 4-Benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 4-Benzyloxy-8-(pyridin-2-ylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

5 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 – Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'anxiété, de la dépression, la dépression bipolaire, le syndrome ADH, la fibromyalgie, des troubles de la mémoire ou des  
10 interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, des troubles du sommeil ou de la vigilance, pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la schizophrénie, de l'épilepsie, de la dépendance à certaines drogues, notamment opiacées, de la douleur ou de l'obésité.

15 11 - Utilisation selon l'une des revendications précédentes d'au moins un composé de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de désordres mentaux ou neurologiques, particulièrement de l'anxiété, de la dépression, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme  
20 sédatif ou hypnotique, ou pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la dépendance à certaines drogues, notamment des opiacées.

12- Composition pharmaceutique comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 9.

13 – Composés de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1,  
25 dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alkyle non substitué ou benzyle ou R<sub>2</sub> est un radical hydroxyle et de préférence R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou

substitué par amino, alkylamino, ou (v) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle et/ou Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $CR_4$  dans lequel  $R_4$  représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle ou  $NR_9R_9$ , avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxy-carbonyl et  $R_9$ ,  
 5 hydrogène, (c) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou  $NR_9R_9$ , avec  $R_9$  représente tert-butyloxy-carbonyl et  $R_9$  hydrogène, (d) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  représente hydrogène, (f) un radical  $NR_9R_9$  dans lequel  $R_9$  représente hydrogène ou tosyle et  $R_9$  hydrogène.

10 14 – Composés choisis parmi les composés suivants :

- 4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique  
5 Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-formyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
15 Acide 3-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
20 8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Méthoxy-3-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
10 Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 4,8-diamino-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-benzyloxyl-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4-Hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 20 Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-6-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine carboxylique
- 5 Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzoyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8 Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 Acide 4,8-dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylique
- 6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 20 Acide 4,8 dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 8-Méthoxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine
- 8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine
- 8-Benzoyloxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde
- (8-Benzoyloxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol
- 25 (8-Hydroxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol
- 8-Méthoxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-hydroxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylique
- 3-Benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique
- 30 8-Benzoyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
[8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle
- 5 5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 10 Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-yl]acétique  
Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 20 4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 25 8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 30 4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle



- 8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzoyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzoyloxy-6-(3-benzoyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 5 4,8-Dibenzoyloxy-7-(3-benzoyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzoyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4-Benzoyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzoyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 10 8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 15 8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 20 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-4-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique  
 25 8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
 4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
 4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
 8-Benzoyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzoyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 30 3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
[8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 5 8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-(3'-N-*tert*-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-(3'-N-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 20 carboxylate de méthyle  
5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-(N-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(3'-N-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 3-(*N*-pyrolidinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
15 Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
20 Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
7-bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de  
benzyle  
3-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-  
carboxylate de benzyle  
5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
10 5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
5-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-  
2-carboxylate de méthyle  
6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
20 6-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-  
2-carboxylate de méthyle  
4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
6-(*N*-(*N*-méthyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
25 méthyle  
6-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-(*N*-diphénylimine)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 6-(*N*-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 5-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 15 carboxylique
- Acide 3-(*N*-pyrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 20 carboxylique
- Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-
- carboxylate de méthyle
- Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Chlorhydrate d'acide 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-
- carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-
- carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

- Chlorhydrate d'acide 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 5 Chlorhydrate d'acide 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique

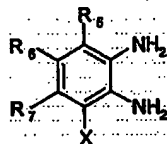
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétylaminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- 5 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-
- 10 carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-(3-(benzoylamino)prop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Nitro-4-oxytriméthannelsulfonyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 4,8-Dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 20 8-Benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dibenzyloxy-7-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 25 8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate  
de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-  
carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
10 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate  
15 de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-  
carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 4-(Hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4-Benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 4-Benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle



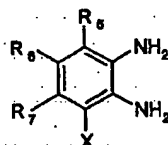
- 4-Benzoyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzoyloxy-8-(pyridin-2-ylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzoyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzoyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5 8-Benzoyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 10 Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 15 Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 15 – Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un atome d'azote et E est un radical  $\text{COOR}_1$  caractérisé en ce  
 20 que l'on fait réagir un dérivé de formule :



avec un dérivé  $\text{R}_1\text{O}_2\text{C-CO-CO-R}_3$ , dans ces formules,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

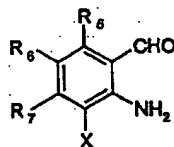
16 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un atome d'azote R<sub>3</sub> est hydroxyle et E est un radical CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



5 avec un dérivé R<sub>1</sub>O<sub>2</sub>C-CO-CH<sub>2</sub>COOEt, dans ces formules, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

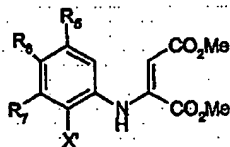
17 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est hydrogène et E est COOH caractérisé en

10 ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



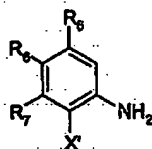
avec un dérivé R<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-COOH, dans ces formules, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

15 18 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est hydrogène, R<sub>3</sub> est hydrogène, E est COOR<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> est méthyle caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1,  $X'$  a les mêmes significations que  $X$  et Me représente un radical méthyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 19 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel  $Z$  est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est  $OR_8$ ,  $R_8$  est hydrogène,  $R_3$  est un radical alkyle, un radical aryle, un radical arylalkyle ou un radical hétéroaryle,  $E$  est  $COOR_1$  et  $R_1$  est méthyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

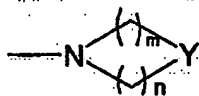


- 10 avec un dérivé  $MeO_2C-CO-C(R_3)CO_2Me$ , dans ces formules  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1,  $X'$  a les mêmes significations que  $X$  et Me représente un radical méthyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.
- 20 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel  $Z$  est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est  $OR_8$ ,  $R_8$  est hydrogène,  $X$  est  $OR_8$ ,  $R_8$  est hydrogène,  $E$  est  $COOR_1$  et  $R_1$  est méthyle caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $X$  est  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  est méthyle ou benzyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.
- 20 21 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel  $Z$  est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un atome d'halogène et  $E$  est un radical  $COOR_1$  caractérisé en ce que l'on halogène un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $Z$  est un radical  $C-R_4$  et  $R_4$  est un radical hydroxyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.
- 25

22 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un atome d'hydrogène,  $R_3$  est un atome d'hydrogène et E est un radical  $COOR_1$  et les autres substituants ne sont pas halogène caractérisé en ce que l'on hydrogène un composé de formule (I) correspondant pour lequel est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

23 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle et E est  $COOR_1$  et/ou l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule  $R_4B(OH)_2$  pour lequel  $R_4$  est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

24 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un radical  $NR_9R_9$  et E est  $COOR_1$  et/ou l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_9$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule  $HNR_9R_9$  pour lequel  $R_9$  est un radical alkyle, aryle, hétéroaryle ou arylalkyle et  $R_9$  est un radical hydrogène, alkyle, aryle, hétéroaryle ou arylalkyle ou  $NR_9R_9$  représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



25

 $n = 2, 3$ 
 $m = 2, 3$

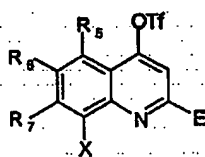
$Y = CH_2, O, S, SO_2, NR_{11}$

-  $R_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(C_1-C_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(C_6-C_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_{12})$ alkyle, (v) un radical  $(C_1-C_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(C_1-C_{17})$ hétéroaryl $(C_1-C_{12})$ alkyle ou (vii) un radical  $COR_{10}$ ;

on isole éventuellement le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

25- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un radical cyano et E est  $COOR_1$  et/ou l'un des substituants  $R_3, R_5, R_6, R_7$  ou X est un radical cyano caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical  $C-R_4$ ,  $R_4$  est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants  $R_3, R_5, R_6, R_7$  ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule  $Zn(CN)_2$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

26 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un radical alcyn-1-yle ou  $(C_2-C_{12})$ alkyle et E est  $COOR_1$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

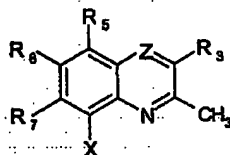


avec un dérivé  $\equiv R''$  dans ces formules  $R_3, R_5, R_6, R_7, X$  ont les mêmes significations que dans la revendication 7, E est  $COOR_1$ , OTf représente un radical triflate,  $R''$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, suivie éventuellement d'une réduction, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

27 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un radical  $NR_9R_9'$ ,  $R_9$  est hydrogène ou

arylsulfonyle et  $R_9$  représente hydrogène, et E est  $\text{COOR}_1$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical  $\text{CR}_4$ ,  $R_4$  est un radical  $\text{OR}_8$  et  $R_8$  est hydrogène avec un arylsulfonylisocyanate suivie éventuellement d'une déprotection, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

28 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{CHO}$  caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



10 dans laquelle Z,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

29 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $-\text{CH}_2\text{OH}$  caractérisé en ce que l'on réduit un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est  $\text{CHO}$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

30 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  caractérisé en ce que l'on oxyde un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{CHO}$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

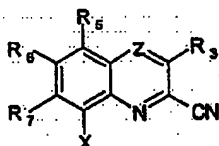
31 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

32 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $R_1$  est alkyle caractérisé en ce que l'on estérifie un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

33 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $R_1$  est arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  avec un halogénure d'arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

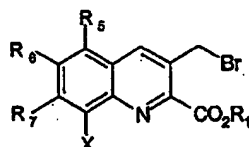
34 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E représente un radical  $\text{CO-NHR}_2$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}_1$  et une amine  $\text{H}_2\text{NR}_2$  dans laquelle  $R_2$  a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

35 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E représente un radical tétrazolyne caractérisé en ce que l'on fait réagir  $\text{NaN}_3$  avec un dérivé de formule :



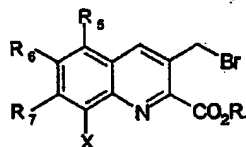
dans laquelle  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $X$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

36 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un atome d'hydrogène et  $R_3$  est un radical arylméthyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



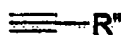
5 avec un dérivé  $R'''B(OH)_2$ , dans ces formules  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1,  $R'''$  est un radical aryle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

37 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un atome d'hydrogène et  $R_3$  est un radical méthyle substitué par  $NR_9R_9$ , caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



avec une amine  $HNR_9R_9$ , dans ces formules  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_9$  et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

38 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical alcyn-1-yle ou  $(C_2-C_{12})$  alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un atome d'halogène, avec un dérivé de formule :





dans laquelle R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, suivie éventuellement d'une réduction, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

39 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants Z est C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical alkyle ou arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants Z est C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène, avec un dérivé R'''ZnX'' pour lequel R''' est un radical alkyle ou arylalkyle et X'' est un atome de brome ou d'iode, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

40 - Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> sont hydrogène, X est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est benzyle, E est COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est benzyle et R<sub>5</sub> est un atome de brome caractérisé en ce que l'on brome le composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> sont hydrogène, X est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est benzyle, E est COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est benzyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

41 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical (C1)alkyle substitué par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub> est alkyle, aryle ou arylalkyle et R<sub>9</sub> représente hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé correspondant pour lequel l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical CHO avec une amine de formule HNR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub> est alkyle, aryle ou arylalkyle et R<sub>9</sub> représente hydrogène, le réduit, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

42 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> pour lequel R<sub>9</sub> est COR<sub>10</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I)

correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical  $NR_9R_{10}$ , et  $R_9$  est hydrogène et  $R_{10}$  représente hydrogène avec un dérivé  $R_{10}COCl$  pour lequel  $R_{10}$  a les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 5 43 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical  $NR_9R_{10}$ , et  $R_9$  est un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle et  $R_{10}$  représente hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical
- 10  $NR_9R_{10}$ , et  $R_9$  est hydrogène avec un aldéhyde  $R_{10}CHO$ ,  $R_{10}$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 44 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1
- 15 comportant un radical  $OR_8$  et  $R_8$  sont alkyle ou arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant comportant un radical  $OR_8$  et  $R_8$  sont hydrogène avec un dérivé  $R_8Br$  pour lequel  $R_8$  est un radical alkyle, ou arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 20 45 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 comportant un radical  $NR_9R_{10}$ , dans lequel  $R_9$  est hydrogène et  $R_{10}$  représente hydrogène, caractérisé en ce que l'on réduit un composé correspondant comportant un radical nitro, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 25 46 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un iode caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical  $NR_9R_{10}$ , ou  $R_9$  est hydrogène et  $R_{10}$

représente hydrogène, avec KI, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 47 - Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est C-R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> est hydroxyle, R<sub>3</sub> est halogène, E est
- 5 COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est alkyle ou benzyle caractérisé en ce que l'on bromo le composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est CR<sub>4</sub> pour lequel R<sub>4</sub> est hydroxyle, R<sub>3</sub> est hydrogène, E est COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est alkyle ou benzyle, on isole éventuellement le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/Fk u2/02594

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/48 C07D401/04 C07D241/44 A61K31/50 C07D405/04  
C07D401/06 C07D401/12 //(C07D401/04,215:00,213:00),  
(C07D401/04,257:00,215:00),(C07D405/04,307:00,215:00),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 02 08224 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGI) 31 January 2002 (2002-01-31) intermédiaires des exemples 95,180,409,411,613,621	13
X	WO 00 13681 A (LERPINIERE JOANNE ; WARD SIMON EDWARD (GB); GAUR SUNEEL (GB); ADAMS) 16 March 2000 (2000-03-16) le document en entier; chevauchement	1-12
X	WO 99 02528 A (ASTRA PHARMA PROD ; BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); WITHNALL) 21 January 1999 (1999-01-21) exemples 11(a),14(a),23(a)	13
	—/—	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2002

Date of mailing of the international search report

30/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Freilon, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FK 02/02594

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 (C07D401/06, 215:00, 213:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 28174 A (CIBA GEIGY AG ;OEHRLEIN REINHOLD (DE)) 7 August 1997 (1997-08-07) intermédiaires B1.14, B1.16	13
X	WO 94 17042 A (UNIV TEXAS) 4 August 1994 (1994-08-04) cited in the application le document en entier; chevauchement	1, 12, 13
X	WO 92 11245 A (WARNER LAMBERT CO) 9 July 1992 (1992-07-09) le document en entier; chevauchement	1, 12, 13
X	EP 0 838 453 A (EISAI CO LTD) 29 April 1998 (1998-04-29) referential examples 4-5, 24-27, 35, 37	13
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

6 December 2002

Date of mailing of the International search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentamt 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FK 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 685 478 A (UBE INDUSTRIES) 6 December 1995 (1995-12-06) page 39; intermédiaires pour le composé No. 234	13
X	EP 0 652 009 A (LILLY CO ELI ;ATHENA NEUROSCIENCES INC (US)) 10 May 1995 (1995-05-10) pages 15,21,23; intermédiaire WOH pour les composés 191,192	13
X	EP 0 387 821 A (BASF AG) 19 September 1990 (1990-09-19) composés (I),(III),(V),(VI) des exemples 14,18j-m,22a,22f	12,13
X	EP 0 173 516 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 5 March 1986 (1986-03-05) intermédiaire amine (III) pour l'exemple 5(8), page 160	13
X	EP 0 085 182 A (BASF AG) 10 August 1983 (1983-08-10) exemples 7,12	13
X	FR 2 311 545 A (ICI LTD) 17 December 1976 (1976-12-17) intermédiaires des exemples 3,5,9,11	13
X	FR 2 247 241 A (ALLEN & HANBURYS LTD) 9 May 1975 (1975-05-09) intermédiaires (II),(III),(IV) de l'exemple 17	13
X	FR 2 194 702 A (ICI LTD) 1 March 1974 (1974-03-01) exemple 17	13
X	FR 2 100 798 A (ICI LTD) 24 March 1972 (1972-03-24) exemples 3,5-7,11,12,17 & DE 21 30 408 A 23 December 1971 (1971-12-23) cited in the application	12,13
	-/-	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/FR 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; AKAMA, TSUTOMU ET AL: "Preparation of 2-acylquinolines as immunosuppressants and bactericides" retrieved from STN Database accession no. 132:308253 XP002223869 RNs 265650-72-4, 265650-80-4 &amp; JP 2000 128866 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD., JAPAN) 9 May 2000 (2000-05-09)</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NIWA, HITOMI ET AL: "Preparation of 5,8-quinolinediones and their analogs, and antitumor agents and farnesyltransferase inhibitors containing them" retrieved from STN Database accession no. 132:22880 XP002223870 abrégé; RN 251653-43-7 &amp; JP 11 335354 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD., JAPAN) 7 December 1999 (1999-12-07)</p>	12, 13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KAGAMI, KENJI ET AL: "Silver halide photographic material" retrieved from STN Database accession no. 116:31232 XP002223871 RN 138085-04-8 &amp; JP 03 068947 A (ORIENTAL PHOTO INDUSTRIAL CO., LTD., JAPAN; CANON K. K.) 25 March 1991 (1991-03-25)</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KATO, SHOZO: "Poly(silsesquioxanes) as anticancer agents" retrieved from STN Database accession no. 107:46307 XP002223872 RN 109060-56-2 &amp; JP 62 010138 A (TOKUYAMA SODA CO., LTD., JAPAN) 19 January 1987 (1987-01-19)</p>	13

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MORISAWA, YASUHIRO ET AL: "Quinoline derivatives" retrieved from STN Database accession no. 84:4825 XP002223873 RNs 57521-00-3, 575-02-5, 57521-06-9, 57521-13-8 & JP 50 089378 A (SANKYO CO., LTD., JAPAN) 17 July 1975 (1975-07-17)	13
X	US 3 682 927 A (CARISSIMI MASSIMO ET AL) 8 August 1972 (1972-08-08) cited in the application abstract; examples	12, 13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KIKUCHI, K. ET AL: "Syntheses and evaluation of quinoline derivatives as novel retinoic acid receptor.alpha. antagonists" retrieved from STN Database accession no. 135:137379 XP002223874 abrégé; RNs 351419-72-2, 351419-73-3 & BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2001), 11(9), 1215-1218 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ALBRECHT, MARKUS ET AL: "Solid-state structures of amide-substituted 8-hydroxyquinoline derivatives" retrieved from STN Database accession no. 132:236975 XP002223875 RN 261928-51-2 & TETRAHEDRON (2000), 56(4), 591-594 ,	13



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No  
PCT/FK 02/02594

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MORONI, F. ET AL: "Kynurenates and thiokynurenates antagonize the strychnine- insensitive glycine receptor: Studies in the peripheral and the central nervous system" retrieved from STN Database accession no. 119:86407. CA XP002192870 RN 35973-31-0 et abrégé &amp; FIDIA RES. FOUND. SYMP. SER. (1991), 6(TRANSMITTER AMINO ACID RECEPTORS: STRUCTURES, TRANSDUCTION AND MODELS FOR DRUG DEVELOPMENT), 517-25, 1991,</p>	1-3,5,6, 12,13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HEYLIGER, SIMONE O. ET AL: "The analgesic effects of tryptophan and its metabolites in the rat" retrieved from STN Database accession no. 130:119452 XP002192871 abrégé et RN 59-00-7 &amp; PHARMACOL. RES. (1998), 38(4), 243-250,</p>	1,3,5,7, 9,10,12
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SANNA, PAOLO ET AL: "Synthesis of substituted 2-(ethoxycarbonyl)- and 2-carboxyquinoxalin-3-ones for evaluation of antimicrobial and anticancer activity" retrieved from STN Database accession no. 130:95533 XP002223876 RN 219485-14-0 et abrégé &amp; FARMACO (1998), 53(7), 455-461 ,</p>	12,13

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FK 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HONG, FENG ET AL: "Design, synthesis and pharmacological test of a quinoline based, nonpeptidic analog of neurotensin(8-13)" retrieved from STN Database accession no. 127:205826 XP002223877 RNs 194673-17-1, 194673-24-0 &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1997), (14), 2083-2088 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MIKHAILOV, I. B. ET AL: "Xanthurenic acid inhibits the activity of an experimental epileptogenic focus in rat hippocampus" retrieved from STN Database accession no. 127:171437 XP002192873 abrégé et RN 59-00-7 abstract &amp; EKSP. KLIN. FARMAKOL. (1997), 60(2), 7-9,</p>	1,3,5,7, 9,12
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SARKIS, GEORGE Y. ET AL: "Synthesis and antileishmanial activity of some new substituted 2-quinoline carboxaldehyde thiosemicarbazones and their transition metal complexes" retrieved from STN Database accession no. 126:144095 XP002223878 abrégé et RNs 186670-48-4, 186670-50-8, 186670-56-4, 186670-57-5 &amp; DIRASAT: NATURAL AND ENGINEERING SCIENCES (1996), 23(3), 306-317 ,</p>	13

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ACHREMOWICZ, LUCJAN: "A new approach to the oxidation of methylquinolines with selenium dioxide" retrieved from STN Database accession no. 124:343080 XP002223879 RN 176851-84-6 & SYNTHETIC COMMUNICATIONS (1996), 26(9), 1681-4 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CARIS, CATHERINE ET AL: "Synthesis and NMR study of two lipophilic iron(III) sequestering agents based on 8-hydroxyquinoline;H-bonding and conformational changes" retrieved from STN Database accession no. 124:343079 XP002223880 RN 176696-00-7 & TETRAHEDRON (1996), 52(13), 4659-72 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKABE, NOBUO ET AL: "Xanthurenic acid monohydrate" retrieved from STN Database accession no. 124:303137 XP002223881 RN 175921-75-2 & ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C: CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS (1996), C52(3), 663-5 ,	13
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.  
 PCT/Fr 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MOLINA, PEDRO ET AL: "A straightforward and practical formal synthesis of lavendamycin ethyl ester" retrieved from STN Database accession no. 121:57180 XP002223882 RN 156326-51-1 & TETRAHEDRON LETTERS (1994), 35(9), 1453-6 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SUGIMOTO, MASAKATSU ET AL: "Complexation of acyclic ligands having two terminal quinoline units with alkali metal cations" retrieved from STN Database accession no. 121:9130 XP002223883 RN 155527-46-1 & SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY (1993), 2(2-3), 145-51 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NICHOLS, ALFRED C. ET AL: "Anticonvulsant activity of antagonists for the NMDA-associated glycine binding site" retrieved from STN Database accession no. 120:208350 XP002192875 abrégé et RN 153952-05-7 & MOL. CHEM. NEUROPATHOL. (1993), 19(3), 269-82,	1-3, 5, 6, 10-13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOGER, DALE L. ET AL: "Total synthesis of streptonigrone" retrieved from STN Database accession no. 120:106610 XP002223884 RN 152455-74-8 & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1993), 115(23), 10733-41 ,	13

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FK 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BENINCORI, TIZIANA ET AL: "Studies on Wallach's imidazole synthesis" retrieved from STN Database accession no. 119:72031 XP002223885 RNs 148149-34-2, 148914-32-3 & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999) (1993), (6), 675-9 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Ligand-exchange chromatography of alkenes on stationary phases containing palladium(II) complexes. Enantiomeric separation of trans-1,2-divinylcyclohexane" retrieved from STN Database accession no. 117:47954 XP002223886 RN 139029-74-6 & JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY (1991), 585(2), 309-14 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; LEACH, COLIN A. ET AL: "Reversible inhibitors of the gastric (H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> )-ATPase. 2. 1-Arylpyrrolo[3,2-c]quinolines: effect of the 4-substituent" retrieved from STN Database accession no. 116:255506 XP002223887 RN 140633-25-6 & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992), 35(10), 1845-52 ,	13

-/--

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/Fr 02/02594

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            WAKITA, RYUHEI ET AL: "Selective transport            of lithium ions by an acyclic carboxylic            ionophore with a quinaldate moiety through            a bulk liquid membrane"            retrieved from STN            Database accession no. 115:58269            XP002223888            RN 134886-75-2            &amp; JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE (1991),            57(2-3), 297-306 ,</p>	13
X	<p>-----            DATABASE CA 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MCNAMARA, DENNIS ET AL:            "5,7-Dichlorokynurenic acid, a potent and            selective competitive antagonist of the            glycine site on NMDA receptors"            retrieved from STN            Database accession no. 115:42464            XP002223889            RNs 35973-31-0, 36308-79-9, 134785-79-8 et            abrégé            &amp; NEUROSCIENCE LETTERS (1990), 120(1),            17-20 ,</p>	1-5,8, 10-13
X	<p>-----            DATABASE CA 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Preparation and            properties of chelating ion exchangers            with quinaldic acids as complexing groups.            Influence of the structure of the            coordinating ligands on the complexing            properties"            retrieved from STN            Database accession no. 113:41839            XP002223891            RN 128233-30-7            &amp; REACTIVE POLYMERS (1990), 12(1), 31-43 ,</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat<sup>l</sup> Application No  
 PCT/FR 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAGI, MATAICHI ET AL: "Studies on as-triazine derivatives. XIV. Synthesis and reverse electron-demand Diels-Alder reaction of ethyl 5,8-dichloro-1,2,4- benzotriazine-3-carboxylate" retrieved from STN Database accession no. 113:6290 XP002223892 RN 127525-85-3 & HETEROCYCLES (1989), 29(12), 2253-6 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ITOH, SHINOBU ET AL: "Syntheses of pyrroloquinoline quinone derivatives: model compounds of a novel coenzyme PQQ (methoxatin)" retrieved from STN Database accession no. 109:128853 XP002223893 RN 116451-35-5 & SYNTHESIS (1987), (12), 1067-71 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKAMOTO, YASUSHI ET AL: "A supported epoxidation catalyst for nucleophilic olefins" retrieved from STN Database accession no. 109:128726 XP002223894 RN 116218-16-7 & TETRAHEDRON LETTERS (1988), 29(9), 971-4 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WATKINS, BRUCE E. ET AL: "The synthesis of haptenic derivatives of aminoimidazoazaarene cooked-food mutagens" retrieved from STN Database accession no. 108:150139 XP002223895 RN 113638-92-9 & HETEROCYCLES (1987), 26(8), 2069-72 ,	13

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat<sup>n</sup> Application No  
PCT/Fr U2/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HOEGBERG, A. G. SVERKER ET AL: "Selective reagents for solvent extraction of metals-I. Quinaldic acids" retrieved from STN Database accession no. 103:115019 XP002223896 RNs 97946-61-7, 97946-57-1 & POLYHEDRON (1985), 4(6), 971-7 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WRIGHT, R. GORDON M.: "A simple one-pot conversion of alkyl 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2- carboxylates to 4-aminoquinoline-2-carboxylates using reactive isocyanates" retrieved from STN Database accession no. 103:104824 XP002223897 RNs 97909-56-3, 97909-70-1 abstract & SYNTHESIS (1984), (12), 1058-61 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KENDE, ANDREW S. ET AL: "The regiospecific total synthesis of lavendamycin methyl ester" retrieved from STN Database accession no. 100:209482 XP002223898 RNs 90181-00-3, 90181-01-4 & TETRAHEDRON LETTERS (1984), 25(9), 923-6  -/-	13



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NEUENHAUS, W. ET AL: "Bacterial components. Part IX. 8-Hydroxy-4- methoxymonothioquinaldic acid - a further thioacid from Pseudomonas" retrieved from STN Database accession no. 94:135641 XP002223899 RN 76995-85-2 & ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE (1980), 35B(12), 1569-71 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ISSA, R. M. ET AL: "Spectrophotometric studies of some hydroxy quinoline derivatives" retrieved from STN Database accession no. 93:203818 XP002223900 RN 75371-93-6 & EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY (1980), VOLUME DATE 1977, 20(5), 441-51 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KRASAVIN, I. A. ET AL: "Syntheses in quinolines. III. Derivatives of 8- hydroxyquinaldinealdehyde" retrieved from STN Database accession no. 88:190566 XP002223901 RNs 66556-22-7, 66556-23-8 & KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1978), (2), 235-9 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HUMBEL, R. ET AL: "Thin-layer chromatography of kynurenine metabolites" retrieved from STN Database accession no. 79:102184 XP002223902 RN 5934-38-3 & J. CHROMATOGR. (1973), 79, 347-8 ,	13

-/-

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NAGARAJAN, K. ET AL: "Formation of phenanthridine derivatives from the adducts of 2-aminobiphenyl with acetylene dicarboxylic esters" retrieved from STN Database accession no. 79:31825 XP002223903 RN 42509-23-9 &amp; INDIAN J. CHEM. (1973), 11(2), 112-14 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MURAMATSU, ICHIRO ET AL: "Quinoline derivatives as degradation products from antibiotic thiopeptin B" retrieved from STN Database accession no. 77:152552 XP002223904 RN 39241-65-1 &amp; J. ANTIBIOT. (1972), 25(9), 537-8 ,  cited in the application</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MARKOVAC, A. ET AL: "Antimalarials. 1. 2-Quinolinemethanols" retrieved from STN Database accession no. 77:43063 XP002223905 cited in the application RNs 38501-04-1, 38501-07-4 &amp; J. MED. CHEM. (1972), 15(5), 490-3 ,</p>	12,13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOJARSKA-DAHLIG, HALINA ET AL: "Erythromycin derivatives. III. Erythromycin A esters of quinolinemonocarboxylic acids" retrieved from STN Database accession no. 75:118528 XP002223906 RNs 34171-49-8, 34171-50-1 &amp; ROCZ. CHEM. (1971), 45(6), 1081-4 ,</p>	13

-/-

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KISHINCHANDANI, S. L. ET AL: "8-Hydroxyquinoline derivatives. I. Synthesis through acrylic and oxaloacid esters" retrieved from STN Database accession no. 73:45306 XP002223907 RNs 27333-45-5, 27333-46-6 &amp; INDIAN J. PHARM. (1970), 32(2), 29-30 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; COMOY, ETIENNE: "Tryptophan metabolites and carcinogenesis" retrieved from STN Database accession no. 72:119388 XP002223908 RN 27215-64-1 &amp; PROD. PROBL. PHARM. (1969), 24(11), 645-51 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; REIO, L.: "Third supplement for the paper chromatographic separation and identification of phenol derivatives and related compounds of biochemical interest using a "reference system" retrieved from STN Database accession no. 72:96442 XP002223909 RN 28027-15-8 &amp; J. CHROMATOGR. (1970), 47(1), 60-85 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TONG, Y. C.: "Chlorination of quinoline" retrieved from STN Database accession no. 72:90228 XP002223910 RNs 25771-80-6, 25771-81-7 &amp; J. HETEROCYCL. CHEM. (1970), 7(1), 171-5 ,</p>	13

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat<sup>n</sup> application No  
 PCT/FR 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; EBATA, MITSUO ET AL: "Slomycin. II. Composition and degradation products of slomycin A" retrieved from STN Database accession no. 72:55868 XP002223911 RNs 25515-95-1, 25515-96-2 & J. ANTIBIOT. (1969), 22(9), 423-33 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BODANSZKY, MIKLOS ET AL: "Lactone bond in thiostrepton. Thiostreptonic acid, a degradation product of the antibiotic" retrieved from STN Database accession no. 71:70529 XP002223913 RNs 23428-95-7, 23460-72-2 & J. AMER. CHEM. SOC. (1969), 91(17), 4934-6 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SCHAEFER, WERNER ET AL: "Mass spectra of heterocyclic carboxylic acid amides. I. Pyridine- and quinolinecarboxylic acid anilides" retrieved from STN Database accession no. 70:67414 XP002223914 RNs 22765-62-4, 22765-65-7 & TETRAHEDRON (1969), 25(2), 315-27 ,	13
X	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BURTON, D. E. ET AL: "Halo-o-phenylenediamines and derived heterocycles. I. Reductive fission of benzotriazoles to o-phenylenediamines" retrieved from STN Database accession no. 69:2607 XP002223915 RN 18225-87-1 & J. CHEM. SOC. C (1968), (10), 1268-73 ,	13

-/-

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FK 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BORDIN, FRANCO ET AL: "5-Nitroxanthurenic acid and other nitroquinoline derivatives" retrieved from STN Database accession no. 68:104947 XP002223916 RNs 18004-91-6, 18004-92-7, 18004-95-0 &amp; ANN. CHIM. (ROME) (1967), 57(4), 347-57</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WALD, DAVID K. ET AL: "Trichloroacetoacetates. I. Synthesis and reactions of ethyl and .beta., .beta., .beta., -trifluoroethyl trichloroacetoacetates" retrieved from STN Database accession no. 65:99248 XP002192868 RN 10174-71-7 &amp; J. ORG. CHEM. (1966), 31(10), 3369-74 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OAKES, V. ET AL: "Polyazanaphthalenes. VII. Some derivatives of quinazoline and 1,3,5-triazanaphthalene" retrieved from STN Database accession no. 58:3286 XP002223917 RNs 91367-92-9, 91769-37-8 &amp; J. CHEM. SOC. (1962) 4678-85,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; VAIDYA, MADHUKAR G. ET AL: "Derivatives of 8-hydroxy-2-quinolineacrylic acid. II" retrieved from STN Database accession no. 57:32693 XP002223918 RN 91058-72-9 &amp; J. MED. PHARM. CHEM. (1962), 5, 389-97,</p>	13

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation application No  
rct/Fk uz/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KRASAVIN, I. A. ET AL:            "8-Hydroxyquinaldonitrile and            8-hydroxyquinaldamide-the nitrile and            amide of 8-hydroxyquinoline-2-carboxylic            acid)"            retrieved from STN            Database accession no. 65:38428            XP002223919            RN 6759-79-1            &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I            PREPARATOV (1965), NO. 13, 94-8,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KRASAVIN, I. A. ET AL: "Synthesis of            5,7-dimethyl-8-hydroxy-2-quinolinecarboxal            dehyde"            retrieved from STN            Database accession no. 65:29381            XP002223920            RN 6563-24-2            &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I            PREPARATOV (1965), NO. 13, 34-7,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            BROWN, KEITH S., JR.: "New L-.alpha.-amino            acid from Lepidoptera"            retrieved from STN            Database accession no. 63:88777            XP002223921            RN 4008-46-2            &amp; J. AM. CHEM. SOC. (1965), 87(18), 4202-3</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'Online!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            CASNATI, GIUSEPPE ET AL: "Aspergillus            glaucus group XVII. Echinuline. 11"            retrieved from STN            Database accession no. 58:20959            XP002223922            RN 96074-80-5            &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1962), 92, 105-28,</p>	13

-/-

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No  
PCT/FR 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ANTONELLO, CIPRIANO: "Quinaldinequinones and .alpha.-amino-.beta.(5,8-dihydroxy- 2quinolyl)propionic acid" retrieved from STN Database accession no. 56:45964 XP002223923 RN 64260-14-6 &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1961), 91, 926-32,</p>	13
X	<p>----- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 5, 3 September 1962 (1962-09-03) Columbus, Ohio, US; abstract no. 5892b, DREY C.N.C ET AL.: XP002224036 abrégé et composé (II) &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 83, 1961, pages 3906-3908, DC US</p>	13
X	<p>----- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 11, 10 June 1958 (1958-06-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 9123f, MATHES W. ET AL.: XP002224037 abrégé; 8-MeO - et 8-Cl-dérivés &amp; CHEMISCHE BERICHTE, vol. 90, 1957, pages 758-761, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE ISSN: 0009-2940</p>	13
X	<p>----- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 9, 10 May 1958 (1958-05-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 7317e, MUNAVALLI S.N. ET AL.: XP002224038 abrégé; 8-Br- et 8-Cl-dérivés &amp; JOURNAL OF THE KARNATAK UNIVERSITY, vol. 1, 1956, pages 23-28,</p>	13

-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Publication No

PCT/Fr 02/02594

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 19, 10 October 1957 (1957-10-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 150041, HOEKENGA M.T. : XP002224039 RN 118898-14-9 & AM. J. TROP. MED. HYG., vol. 4, 1955, pages 221-223,	13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 12, 25 June 1957 (1957-06-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 8752g, IRVING H. ET AL.: XP002224040 composé (III) & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1957, pages 285-290, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 1470-4358	13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 6, 25 March 1957 (1957-03-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4374d, BÜCHI J. ET AL.: XP002224041 RNs 14510-06-6, 88238-73-7 & HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 39, 1956, pages 1676-1683, BASEL CH	13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 42, no. 16, 20 August 1948 (1948-08-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 5913d, STECK E.A. ET AL.: XP002224042 RNs 320-69-4, 344-77-4 & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 70, 1948, pages 1012-1015, DC US	13



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MANGONI, ALFONSO: "Kynurenine shunt and depression" retrieved from STN Database accession no. 81:75993 XP002192876 abstract & ADVAN. BIOCHEM. PSYCHOPHARMACOL. (1974), 11, 293-8,	1-47
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KOCHEN, W.: "Investigation of tryptophan metabolism in pyridoxine-dependent convulsions" retrieved from STN Database accession no. 74:138280 XP002192877 abstract & Z. KLIN. CHEM. KLIN. BIOCHEM. (1971), 9(2), 155-63,	1-47
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HOLLISTER, LEO E. ET AL: "Antipyridoxine effect of D-penicillamine in schizophrenic men" retrieved from STN Database accession no. 66:9924 XP002192878 abstract & AM. J. CLIN. NUTR. (1966), 19(5), 307-12,	1-47
Y	FR 2 791 263 A (MALINA HALINA ZOFIA) 29 September 2000 (2000-09-29) abstract	1-47

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 02/02594

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0208224	A	31-01-2002	AU 8974901 A WO 0208224 A1	05-02-2002 31-01-2002
WO 0013681	A	16-03-2000	AU 5640199 A EP 1107760 A2 WO 0013681 A2	27-03-2000 20-06-2001 16-03-2000
WO 9902528	A	21-01-1999	AU 8362498 A EP 1000060 A1 JP 2001509509 T WO 9902528 A1 ZA 9805998 A	08-02-1999 17-05-2000 24-07-2001 21-01-1999 13-01-1999
WO 9728174	A	07-08-1997	AU 1444697 A WO 9728174 A1 EP 0886639 A1 US 6187754 B1	22-08-1997 07-08-1997 30-12-1998 13-02-2001
WO 9417042	A	04-08-1994	US 5493027 A AU 6120994 A WO 9417042 A1	20-02-1996 15-08-1994 04-08-1994
WO 9211245	A	09-07-1992	AU 9049391 A IE 914452 A1 MX 9102701 A1 PT 99899 A WO 9211245 A1 ZA 9110018 A	22-07-1992 01-07-1992 01-06-1992 29-01-1993 09-07-1992 21-06-1993
EP 0838453	A	29-04-1998	JP 9071566 A AU 6242296 A EP 0838453 A1 US 6329402 B1 US 2002032202 A1 US 2002103234 A1 US 5977108 A WO 9702244 A1	18-03-1997 05-02-1997 29-04-1998 11-12-2001 14-03-2002 01-08-2002 02-11-1999 23-01-1997
EP 0685478	A	06-12-1995	AT 207486 T AU 674569 B2 AU 6044794 A DE 69428783 D1 DE 69428783 T2 EP 0685478 A1 JP 2936719 B2 KR 228643 B1 US 5591752 A BR 1100774 A3 CA 2156177 A1 CN 1117730 A ,B WO 9419345 A1	15-11-2001 02-01-1997 14-09-1994 29-11-2001 18-07-2002 06-12-1995 23-08-1999 01-11-1999 07-01-1997 06-06-2000 01-09-1994 28-02-1996 01-09-1994
EP 0652009	A	10-05-1995	AU 6897094 A CA 2129689 A1 CN 1120040 A CZ 9401841 A3 EP 0652009 A1 JP 7165606 A	16-02-1995 10-02-1995 10-04-1996 15-03-1995 10-05-1995 27-06-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/02594

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0652009 A		NO 942883 A	10-02-1995
		NZ 264143 A	26-11-1996
		ZA 9405719 A	01-02-1996
EP 0387821 A	19-09-1990	AT 110365 T	15-09-1994
		CA 2011086 A1	17-09-1990
		DE 59006868 D1	29-09-1994
		DK 387821 T3	19-09-1994
		EP 0387821 A2	19-09-1990
		JP 2279672 A	15-11-1990
		US 5102892 A	07-04-1992
EP 0173516 A	05-03-1986	JP 1741466 C	15-03-1993
		JP 4030955 B	25-05-1992
		JP 61050977 A	13-03-1986
		JP 1757194 C	23-04-1993
		JP 4025955 B	06-05-1992
		JP 61143371 A	01-07-1986
		JP 1619196 C	30-09-1991
		JP 2047989 B	23-10-1990
		JP 61126061 A	13-06-1986
		AT 97897 T	15-12-1993
		AT 123019 T	15-06-1995
		AU 579398 B2	24-11-1988
		AU 4646285 A	27-03-1986
		CA 1261835 A1	26-09-1989
		DE 3587671 D1	13-01-1994
		DE 3587671 T2	21-04-1994
		DE 3588025 D1	29-06-1995
		DE 3588025 T2	19-10-1995
		DK 375385 A	21-02-1986
		EP 0173516 A2	05-03-1986
		EP 0463638 A1	02-01-1992
		ES 8609217 A1	16-12-1986
		ES 8800211 A1	01-01-1988
		ES 8704476 A1	16-06-1987
		ES 8704455 A1	16-06-1987
		FI 853178 A ,B,	21-02-1986
		GR 852014 A1	23-12-1985
		HU 38630 A2	30-06-1986
		IE 64552 B1	23-08-1995
		IE 74959 B1	13-08-1997
		KR 9206237 B1	01-08-1992
		NO 853261 A ,B,	21-02-1986
		PT 80986 A ,B	01-09-1985
		SI 8511321 A8	30-04-1996
		SI 8711447 A8	31-08-1996
		US 4847275 A	11-07-1989
		US 5459134 A	17-10-1995
		US 4939141 A	03-07-1990
		US 4780469 A	25-10-1988
		US 5446058 A	29-08-1995
		YU 132185 A1	29-02-1988
		YU 144687 A1	29-02-1988
		YU 144787 A1	29-02-1988
		YU 144887 A1	29-02-1988
		ZA 8506009 A	30-04-1986

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/02594

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0085182	A	10-08-1983	DE 3202736 A1 DE 3270816 D1 EP 0085182 A2	04-08-1983 28-05-1986 10-08-1983
FR 2311545	A	17-12-1976	GB 1487535 A DE 2621827 A1 FR 2311545 A1 JP 51143698 A	05-10-1977 02-12-1976 17-12-1976 10-12-1976
FR 2247241	A	09-05-1975	GB 1383088 A AT 328449 B AT 570873 A AU 473752 B AU 5709973 A BE 801246 A1 CA 1012146 A1 CH 592081 A5 CS 193474 B2 DE 2332731 A1 ES 416495 A1 FR 2247241 A1 HU 168474 B IE 37795 B1 IL 42513 A JP 49062486 A LU 67918 A1 NL 7309226 A NO 137899 B PH 9997 A SE 405477 B US 3932416 A US 4034075 A ZA 7304041 A	05-02-1975 25-03-1976 15-06-1975 01-07-1976 19-12-1974 21-12-1973 14-06-1977 14-10-1977 31-10-1979 07-03-1974 01-06-1976 09-05-1975 28-05-1976 12-10-1977 31-12-1976 17-06-1974 05-09-1973 07-01-1974 06-02-1978 13-07-1976 11-12-1978 13-01-1976 05-07-1977 29-05-1974
FR 2194702	A	01-03-1974	GB 1430368 A AU 5867773 A BE 802997 A1 CA 1014561 A1 DE 2339240 A1 FR 2194702 A1 IE 37937 B1 JP 1077566 C JP 49131904 A JP 56021055 B NL 7310760 A SU 629857 A3 US 3941793 A ZA 7305009 A ZM 12173 A1	31-03-1976 30-01-1975 30-01-1974 26-07-1977 14-02-1974 01-03-1974 23-11-1977 25-12-1981 18-12-1974 16-05-1981 06-02-1974 25-10-1978 02-03-1976 26-06-1974 21-03-1974
FR 2100798	A	24-03-1972	DE 2130408 A1 FR 2100798 A5 GB 1334705 A	23-12-1971 24-03-1972 24-10-1973
JP 2000128866	A	09-05-2000	NONE	
JP 11335354	A	07-12-1999	NONE	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No  
PCT/FR 02/02594

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 3068947	A	25-03-1991	NONE	
JP 62010138	A	19-01-1987	JP 1661542 C JP 3026700 B	19-05-1992 11-04-1991
JP 50089378	A	17-07-1975	NONE	
US 3682927	A	08-08-1972	NONE	
FR 2791263	A	29-09-2000	FR 2791263 A1 EP 1165600 A1 WO 0058344 A1	29-09-2000 02-01-2002 05-10-2000

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dossier internationale No  
PCT/FR 02/02594

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07D215/48 C07D401/04 C07D241/44 A61K31/50 C07D405/04 C07D401/06 C07D401/12 //(C07D401/04,215:00,213:00), (C07D401/04,257:00,215:00),(C07D405/04,307:00,215:00), Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07D A61K A61P Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	WO 02 08224 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGI) 31 janvier 2002 (2002-01-31) intermédiaires des exemples 95,180,409,411,613,621	13
X	WO 00 13681 A (LERPINIERE JOANNE ; WARD SIMON EDWARD (GB); GAUR SUNEEL (GB); ADAMS) 16 mars 2000 (2000-03-16) le document en entier; chevauchement	1-12
X	WO 99 02528 A (ASTRA PHARMA PROD ; BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); WITHNALL) 21 janvier 1999 (1999-01-21) exemples 11(a),14(a),23(a)	13
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*S* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">6 décembre 2002</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">30/12/2002</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Frelon, D</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 02/02594

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 (C07D401/06, 215:00, 213:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 97 28174 A (CIBA GEIGY AG ; OEHRLEIN REINHOLD (DE)) 7 août 1997 (1997-08-07) intermédiaires B1.14, B1.16	13
X	WO 94 17042 A (UNIV TEXAS) 4 août 1994 (1994-08-04) cité dans la demande le document en entier; chevauchement	1, 12, 13
X	WO 92 11245 A (WARNER LAMBERT CO) 9 juillet 1992 (1992-07-09) le document en entier; chevauchement	1, 12, 13
X	EP 0 838 453 A (EISAI CO LTD) 29 avril 1998 (1998-04-29) referential exemples 4-5, 24-27, 35, 37 -/-	13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (celle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 décembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FK 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 685 478 A (UBE INDUSTRIES) 6 décembre 1995 (1995-12-06) page 39; intermédiaires pour le composé No. 234	13
X	EP 0 652 009 A (LILLY CO ELI ;ATHENA NEUROSCIENCES INC (US)) 10 mai 1995 (1995-05-10) pages 15,21,23; intermédiaire WOH pour les composés 191,192	13
X	EP 0 387 821 A (BASF AG) 19 septembre 1990 (1990-09-19) composés (I),(III),(V),(VI) des exemples 14,18j-m,22a,22f	12,13
X	EP 0 173 516 A (ONO PHARMACEUTICAL CO) 5 mars 1986 (1986-03-05) intermédiaire amine (IIIi) pour l'exemple 5(8), page 160	13
X	EP 0 085 182 A (BASF AG) 10 août 1983 (1983-08-10) exemples 7,12	13
X	FR 2 311 545 A (ICI LTD) 17 décembre 1976 (1976-12-17) intermédiaires des exemples 3,5,9,11	13
X	FR 2 247 241 A (ALLEN & HANBURYS LTD) 9 mai 1975 (1975-05-09) intermédiaires (II),(III),(IV) de l'exemple 17	13
X	FR 2 194 702 A (ICI LTD) 1 mars 1974 (1974-03-01) exemple 17	13
X	FR 2 100 798 A (ICI LTD) 24 mars 1972 (1972-03-24) exemples 3,5-7,11,12,17 & DE 21 30 408 A 23 décembre 1971 (1971-12-23) cité dans la demande	12,13
	-/-	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FK 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            AKAMA, TSUTOMU ET AL: "Preparation of            2-acylquinolines as immunosuppressants and            bactericides"            retrieved from STN            Database accession no. 132:308253            XP002223869            RNs 265650-72-4, 265650-80-4            &amp; JP 2000 128866 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,            LTD., JAPAN) 9 mai 2000 (2000-05-09)</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            NIWA, HITOMI ET AL: "Preparation of            5,8-quinolinediones and their analogs, and            antitumor agents and farnesyltransferase            inhibitors containing them"            retrieved from STN            Database accession no. 132:22880            XP002223870            abrégé; RN 251653-43-7            &amp; JP 11 335354 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,            LTD., JAPAN) 7 décembre 1999 (1999-12-07)</p>	12,13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KAGAMI, KENJI ET AL: "Silver halide            photographic material"            retrieved from STN            Database accession no. 116:31232            XP002223871            RN 138085-04-8            &amp; JP 03 068947 A (ORIENTAL PHOTO            INDUSTRIAL CO., LTD., JAPAN; CANON K. K.)            25 mars 1991 (1991-03-25)</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KATO, SHOZO: "Poly(silsesquioxanes) as            anticancer agents"            retrieved from STN            Database accession no. 107:46307            XP002223872            RN 109060-56-2            &amp; JP 62 010138 A (TOKUYAMA SODA CO., LTD.,            JAPAN) 19 janvier 1987 (1987-01-19)</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D — de Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C. (suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MORISAWA, YASUHIRO ET AL: "Quinoline            derivatives"            retrieved from STN            Database accession no. 84:4825            XP002223873            RNs 57521-00-3, 575-02-5, 57521-06-9,            57521-13-8            &amp; JP 50 089378 A (SANKYO CO., LTD., JAPAN)            17 juillet 1975 (1975-07-17)</p>	13
X	<p>US 3 682 927 A (CARISSIMI MASSIMO ET AL)            8 août 1972 (1972-08-08)            cité dans la demande            abrégé; exemples</p>	12,13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KIKUCHI, K. ET AL: "Syntheses and            evaluation of quinoline derivatives as            novel retinoic acid receptor.alpha.            antagonists"            retrieved from STN            Database accession no. 135:137379            XP002223874            abrégé; RNs 351419-72-2, 351419-73-3            &amp; BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS            (2001), 11(9), 1215-1218 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            ALBRECHT, MARKUS ET AL: "Solid-state            structures of amide-substituted            8-hydroxyquinoline derivatives"            retrieved from STN            Database accession no. 132:236975            XP002223875            RN 261928-51-2            &amp; TETRAHEDRON (2000), 56(4), 591-594 ,</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MORONI, F. ET AL: "Kynurenates and            thiokynurenates antagonize the strychnine-            insensitive glycine receptor: Studies in            the peripheral and the central nervous            system"            retrieved from STN            Database accession no. 119:86407 CA            XP002192870            RN 35973-31-0 et abrégé            &amp; FIDIA RES. FOUND. SYMP. SER. (1991),            6(TRANSMITTER AMINO ACID RECEPTORS:            STRUCTURES, TRANSDUCTION AND MODELS FOR            DRUG DEVELOPMENT), 517-25,            1991,</p>	1-3,5,6, 12,13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            HEYLIGER, SIMONE O. ET AL: "The analgesic            effects of tryptophan and its metabolites            in the rat"            retrieved from STN            Database accession no. 130:119452            XP002192871            abrégé et RN 59-00-7            &amp; PHARMACOL. RES. (1998), 38(4), 243-250,</p>	1,3,5,7, 9,10,12
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            SANNA, PAOLO ET AL: "Synthesis of            substituted 2-(ethoxycarbonyl)- and            2-carboxyquinoxalin-3-ones for evaluation            of antimicrobial and anticancer activity"            retrieved from STN            Database accession no. 130:95533            XP002223876            RN 219485-14-0 et abrégé            &amp; FARMACO (1998), 53(7), 455-461 ,</p>	12,13

-/-

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C de internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HONG, FENG ET AL: "Design, synthesis and pharmacological test of a quinoline-based, nonpeptidic analog of neurotensin(8-13)" retrieved from STN Database accession no. 127:205826 XP002223877 RNs 194673-17-1, 194673-24-0 &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1997), (14), 2083-2088 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MIKHAILOV, I. B. ET AL: "Xanthurenic acid inhibits the activity of an experimental epileptogenic focus in rat hippocampus" retrieved from STN Database accession no. 127:171437 XP002192873 abrégé et RN 59-00-7 abrégé &amp; EKSP. KLIN. FARMAKOL. (1997), 60(2), 7-9,</p>	1,3,5,7, 9,12
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SARKIS, GEORGE Y. ET AL: "Synthesis and antileishmanial activity of some new substituted 2-quinoline carboxaldehyde thiosemicarbazones and their transition metal complexes" retrieved from STN Database accession no. 126:144095 XP002223878 abrégé et RNs 186670-48-4, 186670-50-8, 186670-56-4, 186670-57-5 &amp; DIRASAT: NATURAL AND ENGINEERING SCIENCES (1996), 23(3), 306-317 ,</p>	13

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D<sub>1</sub> s Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            ACHREMOWICZ, LUCJAN: "A new approach to            the oxidation of methylquinolines with            selenium dioxide"            retrieved from STN            Database accession no. 124:343080            XP002223879            RN 176851-84-6            &amp; SYNTHETIC COMMUNICATIONS (1996), 26(9),            1681-4 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            CARIS, CATHERINE ET AL: "Synthesis and NMR            study of two lipophilic iron(III)            sequestering agents based on            8-hydroxyquinoline; H-bonding and            conformational changes"            retrieved from STN            Database accession no. 124:343079            XP002223880            RN 176696-00-7            &amp; TETRAHEDRON (1996), 52(13), 4659-72 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            OKABE, NOBUO ET AL: "Xanthurenic acid            monohydrate"            retrieved from STN            Database accession no. 124:303137            XP002223881            RN 175921-75-2            &amp; ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C:            CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS (1996),            C52(3), 663-5 ,</p>	13

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MOLINA, PEDRO ET AL: "A straightforward and practical formal synthesis of lavendamycin ethyl ester" retrieved from STN Database accession no. 121:57180 XP002223882 RN 156326-51-1 &amp; TETRAHEDRON LETTERS (1994), 35(9), 1453-6 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SUGIMOTO, MASAKATSU ET AL: "Complexation of acyclic ligands having two terminal quinoline units with alkali metal cations" retrieved from STN Database accession no. 121:9130 XP002223883 RN 155527-46-1 &amp; SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY (1993), 2(2-3), 145-51 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; NICHOLS, ALFRED C. ET AL: "Anticonvulsant activity of antagonists for the NMDA-associated glycine binding site" retrieved from STN Database accession no. 120:208350 XP002192875 abrégé et RN 153952-05-7 &amp; MOL. CHEM. NEUROPATHOL. (1993), 19(3), 269-82,</p>	1-3, 5, 6, 10-13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; BOGER, DALE L. ET AL: "Total synthesis of streptonigrone" retrieved from STN Database accession no. 120:106610 XP002223884 RN 152455-74-8 &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (1993), 115(23), 10733-41 ,</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De \_\_\_\_\_ e Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            BENINCORI, TIZIANA ET AL: "Studies on            Wallach's imidazole synthesis"            retrieved from STN            Database accession no. 119:72031            XP002223885            RNs 148149-34-2, 148914-32-3            &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN            TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC            CHEMISTRY (1972-1999) (1993), (6), 675-9 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Ligand-exchange            chromatography of alkenes on stationary            phases containing palladium(II) complexes.            Enantiomeric separation of            trans-1,2-divinylcyclohexane"            retrieved from STN            Database accession no. 117:47954            XP002223886            RN 139029-74-6            &amp; JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY (1991),            585(2), 309-14 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            LEACH, COLIN A. ET AL: "Reversible            inhibitors of the gastric (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATPase.            2. 1-Arylpyrrolo[3,2-c]quinolines: effect            of the 4-substituent"            retrieved from STN            Database accession no. 116:255506            XP002223887            RN 140633-25-6            &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992),            35(10), 1845-52 ,</p>	13

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WAKITA, RYUHEI ET AL: "Selective transport of lithium ions by an acyclic carboxylic ionophore with a quinaldate moiety through a bulk liquid membrane" retrieved from STN Database accession no. 115:58269 XP002223888 RN 134886-75-2 &amp; JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE (1991), 57(2-3), 297-306 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MCNAMARA, DENNIS ET AL: "5,7-Dichlorokynurenic acid, a potent and selective competitive antagonist of the glycine site on NMDA receptors" retrieved from STN Database accession no. 115:42464 XP002223889 RNs 35973-31-0, 36308-79-9, 134785-79-8 et abrégé &amp; NEUROSCIENCE LETTERS (1990), 120(1), 17-20 ,</p>	1-5,8, 10-13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Preparation and properties of chelating ion exchangers with quinaldic acids as complexing groups. Influence of the structure of the coordinating ligands on the complexing properties" retrieved from STN Database accession no. 113:41839 XP002223891 RN 128233-30-7 &amp; REACTIVE POLYMERS (1990), 12(1), 31-43 ,</p>	13

-/--



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D. Internationale No  
PCI/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SAGI, MATAICHI ET AL: "Studies on as-triazine derivatives. XIV. Synthesis and reverse electron-demand Diels-Alder reaction of ethyl 5,8-dichloro-1,2,4- benzotriazine-3-carboxylate" retrieved from STN Database accession no. 113:6290 XP002223892 RN 127525-85-3 &amp; HETEROCYCLES (1989), 29(12), 2253-6 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; ITO, SHINOBU ET AL: "Syntheses of pyrroloquinoline quinone derivatives: model compounds of a novel coenzyme PQQ (methoxatin)" retrieved from STN Database accession no. 109:128853 XP002223893 RN 116451-35-5 &amp; SYNTHESIS (1987), (12), 1067-71 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; OKAMOTO, YASUSHI ET AL: "A supported epoxidation catalyst for nucleophilic olefins" retrieved from STN Database accession no. 109:128726 XP002223894 RN 116218-16-7 &amp; TETRAHEDRON LETTERS (1988), 29(9), 971-4</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WATKINS, BRUCE E. ET AL: "The synthesis of haptenic derivatives of aminoimidazoazaarene cooked-food mutagens" retrieved from STN Database accession no. 108:150139 XP002223895 RN 113638-92-9 &amp; HETEROCYCLES (1987), 26(8), 2069-72 ,</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De e Internationale No  
PCI/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; HOEGBERG, A. G. SVERKER ET AL: "Selective reagents for solvent extraction of metals-I. Quinaldic acids" retrieved from STN Database accession no. 103:115019 XP002223896 RNs 97946-61-7, 97946-57-1 &amp; POLYHEDRON (1985), 4(6), 971-7 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; WRIGHT, R. GORDON M.: "A simple one-pot conversion of alkyl 4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2- carboxylates to 4-aminoquinoline-2-carboxylates using reactive isocyanates" retrieved from STN Database accession no. 103:104824 XP002223897 RNs 97909-56-3, 97909-70-1 abrégé &amp; SYNTHESIS (1984), (12), 1058-61 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; KENDE, ANDREW S. ET AL: "The regiospecific total synthesis of lavendamycin methyl ester" retrieved from STN Database accession no. 100:209482 XP002223898 RNs 90181-00-3, 90181-01-4 &amp; TETRAHEDRON LETTERS (1984), 25(9), 923-6</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De : Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            NEUENHAUS, W. ET AL: "Bacterial            components. Part IX. 8-Hydroxy-4-            methoxymonothioquinaldic acid - a further            thioacid from Pseudomonas"            retrieved from STN            Database accession no. 94:135641            XP002223899            RN 76995-85-2            &amp; ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, TEIL B:            ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE            (1980), 35B(12), 1569-71 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            ISSA, R. M. ET AL: "Spectrophotometric            studies of some hydroxy quinoline            derivatives"            retrieved from STN            Database accession no. 93:203818            XP002223900            RN 75371-93-6            &amp; EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY (1980),            VOLUME DATE 1977, 20(5), 441-51 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KRASAVIN, I. A. ET AL: "Syntheses in            quinolines. III. Derivatives of 8-            hydroxyquinaldinealdehyde"            retrieved from STN            Database accession no. 88:190566            XP002223901            RNs 66556-22-7, 66556-23-8            &amp; KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1978), (2),            235-9 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            HUMBEL, R. ET AL: "Thin-layer            chromatography of kynurenine metabolites"            retrieved from STN            Database accession no. 79:102184            XP002223902            RN 5934-38-3            &amp; J. CHROMATOGR. (1973), 79, 347-8 ,</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            NAGARAJAN, K. ET AL: "Formation of            phenanthridine derivatives from the            adducts of 2-aminobiphenyl with acetylene            dicarboxylic esters"            retrieved from STN            Database accession no. 79:31825            XP002223903            RN 42509-23-9            &amp; INDIAN J. CHEM. (1973), 11(2), 112-14 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MURAMATSU, ICHIRO ET AL: "Quinoline            derivatives as degradation products from            antibiotic thiopeptin B"            retrieved from STN            Database accession no. 77:152552            XP002223904            RN 39241-65-1            &amp; J. ANTIBIOT. (1972), 25(9), 537-8 ,</p> <p>cité dans la demande</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MARKOVAC, A. ET AL: "Antimalarials. 1.            2-Quinolinemethanols"            retrieved from STN            Database accession no. 77:43063            XP002223905            cité dans la demande            RNs 38501-04-1, 38501-07-4            &amp; J. MED. CHEM. (1972), 15(5), 490-3 ,</p>	12,13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            BOJARSKA-DAHLIG, HALINA ET AL:            "Erythromycin derivatives. III.            Erythromycin A esters of            quinolinemonocarboxylic acids"            retrieved from STN            Database accession no. 75:118528            XP002223906            RNs 34171-49-8, 34171-50-1            &amp; ROCZ. CHEM. (1971), 45(6), 1081-4 ,</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	13

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

de Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KISHINCHANDANI, S. L. ET AL:            "8-Hydroxyquinoline derivatives. I:            Synthesis through acrylic and oxaloacid            esters"            retrieved from STN            Database accession no. 73:45306            XP002223907            RNs 27333-45-5, 27333-46-6            &amp; INDIAN J. PHARM. (1970), 32(2), 29-30 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            COMOY, ETIENNE: "Tryptophan metabolites            and carcinogenesis"            retrieved from STN            Database accession no. 72:119388            XP002223908            RN 27215-64-1            &amp; PROD. PROBL. PHARM. (1969), 24(11),            645-51 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            REIO, L.: "Third supplement for the paper            chromatographic separation and            identification of phenol derivatives and            related compounds of biochemical interest            using a "reference system"            retrieved from STN            Database accession no. 72:96442            XP002223909            RN 28027-15-8            &amp; J. CHROMATOGR. (1970), 47(1), 60-85 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            TONG, Y. C.: "Chlorination of quinoline"            retrieved from STN            Database accession no. 72:90228            XP002223910            RNs 25771-80-6, 25771-81-7            &amp; J. HETEROCYCL. CHEM. (1970), 7(1), 171-5</p>	13

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D<sub>1</sub> — le internationale No  
FLI/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            EBATA, MITSUO ET AL: "Siomycin. II.            Composition and degradation products of            siomycin A"            retrieved from STN            Database accession no. 72:55868            XP002223911            RNs 25515-95-1, 25515-96-2            &amp; J. ANTIBIOT. (1969), 22(9), 423-33 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            BODANSZKY, MIKLOS ET AL: "Lactone bond in            thiostrepton. Thiostreptonic acid, a            degradation product of the antibiotic"            retrieved from STN            Database accession no. 71:70529            XP002223913            RNs 23428-95-7, 23460-72-2            &amp; J. AMER. CHEM. SOC. (1969), 91(17),            4934-6 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            SCHAEFER, WERNER ET AL: "Mass spectra of            heterocyclic carboxylic acid amides. I.            Pyridine- and quinolinecarboxylic acid            anilides"            retrieved from STN            Database accession no. 70:67414            XP002223914            RNs 22765-62-4, 22765-65-7            &amp; TETRAHEDRON (1969), 25(2), 315-27 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            BURTON, D. E. ET AL:            "Halo-o-phenylenediamines and derived            heterocycles. I. Reductive fission of            benzotriazoles to o-phenylenediamines"            retrieved from STN            Database accession no. 69:2607            XP002223915            RN 18225-87-1            &amp; J. CHEM. SOC. C (1968), (10), 1268-73 ,</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D e internationale No

PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            BORDIN, FRANCO ET AL: "5-Nitroxanthurenic            acid and other nitroquinoline derivatives"            retrieved from STN            Database accession no. 68:104947            XP002223916            RNs 18004-91-6, 18004-92-7, 18004-95-0            &amp; ANN. CHIM. (ROME) (1967); 57(4), 347-57</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            WALD, DAVID K. ET AL:            "Trichloroacetoacetates. I. Synthesis and            reactions of ethyl            and beta., beta., beta., -trifluoroethyl            trichloroacetoacetates"            retrieved from STN            Database accession no. 65:99248            XP002192868            RN 10174-71-7            &amp; J. ORG. CHEM. (1966), 31(10), 3369-74 ,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            OAKES, V. ET AL: "Polyazanaphthalenes.            VII. Some derivatives of quinazoline and            1,3,5-triazanaphthalene"            retrieved from STN            Database accession no. 58:3286            XP002223917            RNs 91367-92-9, 91769-37-8            &amp; J. CHEM. SOC. (1962) 4678-85,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            VAIDYA, MADHUKAR G. ET AL: "Derivatives of            8-hydroxy-2-quinolineacrylic acid. II"            retrieved from STN            Database accession no. 57:32693            XP002223918            RN 91058-72-9            &amp; J. MED. PHARM. CHEM. (1962), 5, 389-97,</p>	13

-/-

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dr. — Internationale No

PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US;  KRASAVIN, I. A. ET AL:  "8-Hydroxyquinaldonitrile and  8-hydroxyquinaldamide-the nitrile and  amide of 8-hydroxyquinoline-2-carboxylic  acid)"  retrieved from STN  Database accession no. 65:38428  XP002223919  RN 6759-79-1  &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I  PREPARATOV (1965), NO. 13, 94-8,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US;  KRASAVIN, I. A. ET AL: "Synthesis of  5,7-dimethyl-8-hydroxy-2-quinolinecarboxal  dehyde"  retrieved from STN  Database accession no. 65:29381  XP002223920  RN 6563-24-2  &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I  PREPARATOV (1965), NO. 13, 34-7,</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US;  BROWN, KEITH S., JR.: "New L-.alpha.-amino  acid from Lepidoptera"  retrieved from STN  Database accession no. 63:88777  XP002223921  RN 4008-46-2  &amp; J. AM. CHEM. SOC. (1965), 87(18), 4202-3</p>	13
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!  CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,  OHIO, US;  CASNATI, GIUSEPPE ET AL: "Aspergillus  glaucus group XVII. Echinuline. 11"  retrieved from STN  Database accession no. 58:20959  XP002223922  RN 96074-80-5  &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1962), 92, 105-28,</p>	13

-/-



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            ANTONELLO, CIPRIANO: "Quinaldinequinones            and.alpha.-amino-.beta.(5,8-dihydroxy-            2quinolyl)propionic acid"            retrieved from STN            Database accession no. 56:45964            XP002223923            RN 64260-14-6            &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1961), 91, 926-32,</p>	13
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 5,            3 septembre 1962 (1962-09-03)            Columbus, Ohio, US;            abstract no. 5892b,            DREY C.N.C ET AL.:            XP002224036            abrégé et composé (II)            &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL            SOCIETY,            vol. 83, 1961, pages 3906-3908,            DC US</p>	13
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 11,            10 juin 1958 (1958-06-10)            Columbus, Ohio, US;            abstract no. 9123f,            MATHES W. ET AL.:            XP002224037            abrégé; 8-MeO - et 8-Cl-dérivés            &amp; CHEMISCHE BERICHTE,            vol. 90, 1957, pages 758-761,            VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE            ISSN: 0009-2940</p>	13
X	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 9,            10 mai 1958 (1958-05-10)            Columbus, Ohio, US;            abstract no. 7317e,            MUNAVALLI S.N. ET AL.:            XP002224038            abrégé; 8-Br- et 8-Cl-dérivés            &amp; JOURNAL OF THE KARNATAK UNIVERSITY,            vol. 1, 1956, pages 23-28,</p>	13

-/-

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 19, 10 octobre 1957 (1957-10-10) Columbus, Ohio, US; abstract no. 150041, HOEKENGA M.T. : XP002224039 RN 118898-14-9 & AM. J. TROP. MED. HYG., vol. 4, 1955, pages 221-223,	13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 12, 25 juin 1957 (1957-06-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 8752g, IRVING H. ET AL.: XP002224040 composé (III) & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1957, pages 285-290, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 1470-4358	13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 6, 25 mars 1957 (1957-03-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 4374d, BÜCHI J. ET AL.: XP002224041 RNs 14510-06-6, 88238-73-7 & HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 39, 1956, pages 1676-1683, BASEL CH	13
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 42, no. 16, 20 août 1948 (1948-08-20) Columbus, Ohio, US; abstract no. 5913d, STECK E.A. ET AL.: XP002224042 RNs 320-69-4, 344-77-4 & JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 70, 1948, pages 1012-1015, DC US	13
	-/-	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02/02594

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            MANGONI, ALFONSO: "Kynurenine shunt and            depression"            retrieved from STN            Database accession no. 81:75993            XP002192876            abrégé            &amp; ADVAN. BIOCHEM. PSYCHOPHARMACOL. (1974),            11, 293-8,</p>	1-47
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            KOCHEN, W.: "Investigation of tryptophan            metabolism in pyridoxine-dependent            convulsions"            retrieved from STN            Database accession no. 74:138280            XP002192877            abrégé            &amp; Z. KLIN. CHEM. KLIN. BIOCHEM. (1971),            9(2), 155-63,</p>	1-47
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne!            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            HOLLISTER, LEO E. ET AL: "Antipyridoxine            effect of D-penicillamine in schizophrenic            men"            retrieved from STN            Database accession no. 66:9924            XP002192878            abrégé            &amp; AM. J. CLIN. NUTR. (1966), 19(5),            307-12,</p>	1-47
Y	<p>FR 2 791 263 A (MALINA HALINA ZOFIA)            29 septembre 2000 (2000-09-29)            abrégé</p>	1-47

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/02594

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0208224	A	31-01-2002	AU 8974901 A WO 0208224 A1	05-02-2002 31-01-2002
WO 0013681	A	16-03-2000	AU 5640199 A EP 1107760 A2 WO 0013681 A2	27-03-2000 20-06-2001 16-03-2000
WO 9902528	A	21-01-1999	AU 8362498 A EP 1000060 A1 JP 2001509509 T WO 9902528 A1 ZA 9805998 A	08-02-1999 17-05-2000 24-07-2001 21-01-1999 13-01-1999
WO 9728174	A	07-08-1997	AU 1444697 A WO 9728174 A1 EP 0886639 A1 US 6187754 B1	22-08-1997 07-08-1997 30-12-1998 13-02-2001
WO 9417042	A	04-08-1994	US 5493027 A AU 6120994 A WO 9417042 A1	20-02-1996 15-08-1994 04-08-1994
WO 9211245	A	09-07-1992	AU 9049391 A IE 914452 A1 MX 9102701 A1 PT 99899 A WO 9211245 A1 ZA 9110018 A	22-07-1992 01-07-1992 01-06-1992 29-01-1993 09-07-1992 21-06-1993
EP 0838453	A	29-04-1998	JP 9071566 A AU 6242296 A EP 0838453 A1 US 6329402 B1 US 2002032202 A1 US 2002103234 A1 US 5977108 A WO 9702244 A1	18-03-1997 05-02-1997 29-04-1998 11-12-2001 14-03-2002 01-08-2002 02-11-1999 23-01-1997
EP 0685478	A	06-12-1995	AT 207486 T AU 674569 B2 AU 6044794 A DE 69428783 D1 DE 69428783 T2 EP 0685478 A1 JP 2936719 B2 KR 228643 B1 US 5591752 A BR 1100774 A3 CA 2156177 A1 CN 1117730 A ,B WO 9419345 A1	15-11-2001 02-01-1997 14-09-1994 29-11-2001 18-07-2002 06-12-1995 23-08-1999 01-11-1999 07-01-1997 06-06-2000 01-09-1994 28-02-1996 01-09-1994
EP 0652009	A	10-05-1995	AU 6897094 A CA 2129689 A1 CN 1120040 A CZ 9401841 A3 EP 0652009 A1 JP 7165606 A	16-02-1995 10-02-1995 10-04-1996 15-03-1995 10-05-1995 27-06-1995

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/02594

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0652009 A		NO 942883 A	10-02-1995
		NZ 264143 A	26-11-1996
		ZA 9405719 A	01-02-1996
EP 0387821 A	19-09-1990	AT 110365 T	15-09-1994
		CA 2011086 A1	17-09-1990
		DE 59006868 D1	29-09-1994
		DK 387821 T3	19-09-1994
		EP 0387821 A2	19-09-1990
		JP 2279672 A	15-11-1990
		US 5102892 A	07-04-1992
EP 0173516 A	05-03-1986	JP 1741466 C	15-03-1993
		JP 4030955 B	25-05-1992
		JP 61050977 A	13-03-1986
		JP 1757194 C	23-04-1993
		JP 4025955 B	06-05-1992
		JP 61143371 A	01-07-1986
		JP 1619196 C	30-09-1991
		JP 2047989 B	23-10-1990
		JP 61126061 A	13-06-1986
		AT 97897 T	15-12-1993
		AT 123019 T	15-06-1995
		AU 579398 B2	24-11-1988
		AU 4646285 A	27-03-1986
		CA 1261835 A1	26-09-1989
		DE 3587671 D1	13-01-1994
		DE 3587671 T2	21-04-1994
		DE 3588025 D1	29-06-1995
		DE 3588025 T2	19-10-1995
		DK 375385 A	21-02-1986
		EP 0173516 A2	05-03-1986
		EP 0463638 A1	02-01-1992
		ES 8609217 A1	16-12-1986
		ES 8800211 A1	01-01-1988
		ES 8704476 A1	16-06-1987
		ES 8704455 A1	16-06-1987
		FI 853178 A ,B,	21-02-1986
		GR 852014 A1	23-12-1985
		HU 38630 A2	30-06-1986
		IE 64552 B1	23-08-1995
		IE 74959 B1	13-08-1997
		KR 9206237 B1	01-08-1992
		NO 853261 A ,B,	21-02-1986
		PT 80986 A ,B	01-09-1985
		SI 8511321 A8	30-04-1996
		SI 8711447 A8	31-08-1996
		US 4847275 A	11-07-1989
		US 5459134 A	17-10-1995
		US 4939141 A	03-07-1990
		US 4780469 A	25-10-1988
		US 5446058 A	29-08-1995
		YU 132185 A1	29-02-1988
		YU 144687 A1	29-02-1988
		YU 144787 A1	29-02-1988
		YU 144887 A1	29-02-1988
		ZA 8506009 A	30-04-1986

# **RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No  
PCT/FR 02/02594

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0085182	A	10-08-1983	DE 3202736 A1	04-08-1983
			DE 3270816 D1	28-05-1986
			EP 0085182 A2	10-08-1983
FR 2311545	A	17-12-1976	GB 1487535 A	05-10-1977
			DE 2621827 A1	02-12-1976
			FR 2311545 A1	17-12-1976
			JP 51143698 A	10-12-1976
FR 2247241	A	09-05-1975	GB 1383088 A	05-02-1975
			AT 328449 B	25-03-1976
			AT 570873 A	15-06-1975
			AU 473752 B	01-07-1976
			AU 5709973 A	19-12-1974
			BE 801246 A1	21-12-1973
			CA 1012146 A1	14-06-1977
			CH 592081 A5	14-10-1977
			CS 193474 B2	31-10-1979
			DE 2332731 A1	07-03-1974
			ES 416495 A1	01-06-1976
			FR 2247241 A1	09-05-1975
			HU 168474 B	28-05-1976
			IE 37795 B1	12-10-1977
			IL 42513 A	31-12-1976
			JP 49062486 A	17-06-1974
			LU 67918 A1	05-09-1973
			NL 7309226 A	07-01-1974
			NO 137899 B	06-02-1978
			PH 9997 A	13-07-1976
			SE 405477 B	11-12-1978
			US 3932416 A	13-01-1976
			US 4034075 A	05-07-1977
			ZA 7304041 A	29-05-1974
FR 2194702	A	01-03-1974	GB 1430368 A	31-03-1976
			AU 5867773 A	30-01-1975
			BE 802997 A1	30-01-1974
			CA 1014561 A1	26-07-1977
			DE 2339240 A1	14-02-1974
			FR 2194702 A1	01-03-1974
			IE 37937 B1	23-11-1977
			JP 1077566 C	25-12-1981
			JP 49131904 A	18-12-1974
			JP 56021055 B	16-05-1981
			NL 7310760 A	06-02-1974
			SU 629857 A3	25-10-1978
			US 3941793 A	02-03-1976
			ZA 7305009 A	26-06-1974
			ZM 12173 A1	21-03-1974
FR 2100798	A	24-03-1972	DE 2130408 A1	23-12-1971
			FR 2100798 A5	24-03-1972
			GB 1334705 A	24-10-1973
JP 2000128866	A	09-05-2000	AUCUN	
JP 11335354	A	07-12-1999	AUCUN	

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**  
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No  
**PCT/FR 02/02594**

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 3068947	A	25-03-1991	AUCUN	
JP 62010138	A	19-01-1987	JP 1661542 C JP 3026700 B	19-05-1992 11-04-1991
JP 50089378	A	17-07-1975	AUCUN	
US 3682927	A	08-08-1972	AUCUN	
FR 2791263	A	29-09-2000	FR 2791263 A1 EP 1165600 A1 WO 0058344 A1	29-09-2000 02-01-2002 05-10-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**